VOL. 113 APRILIE - IUNIE 2009 ISSN: 0048-7848 Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI

SEMPER
ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.

MUZEUL DE ISTORIE NATURALA
SOCIETATEA DE MEDICI SI NATURALISTI 1833

Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

COMITETUL SOCIETĂȚII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA, GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ŞTEFAN LĂCĂTUŞU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

SECŢII
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Corneliu Diaconu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraş
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandele
Dumitru Păduraru
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu

CERCURI
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriţă
Dorin Chiseliţă
Vasile Costinescu
Constantin Eremia Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârţu
Ostin Costel Mungiu
Dragoş Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
Felicia Ştefanache
Eusebie Zbranca

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL
PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY, IAŞI, ROMANIA

EDITOR / PUBLISHER: Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi

COLEGIUL EDITORIAL / ADVISORY BOARD

Monica Acalovschi - Cluj-Napoca
Cătălina Arsenescu-Georgescu - Iaşi
Dumitru Buiuc - Iaşi
Eugen Carasevici - Iaşi
Dorin Chiseliţă - Iaşi
Roxana Chiriţă - Iaşi
Constantin Ciufecu - Bucureşti
Tudorel Ciurea - Craiova
Vasile Costinescu - Iaşi
Maria Covic - Iaşi
Mihai Dan Datcu - Iaşi
Leon Dănăilă - Bucureşti
Vasile Dorneanu - Iaşi
Cristian Dragomir - Iaşi
Mircea Grigorescu - Cluj-Napoca
Ion Haulică - Iaşi
Jean Maublant - Clermont-Ferrand
Traian Mihăescu - Iaşi
Evelina Moraru - Iaşi
Dan Niculescu - Iaşi
Constantin Romanescu - Iaşi
Adrian Săftoiu - Craiova
Viorel Scripcariu - Iaşi
Ion Sporea - Timişoara
Carol Stanciu - Iaşi
Ursula Stănescu - Iaşi
Cristinel Ştefănescu - Iaşi
Eugen Târcoveanu - Iaşi
Anca Trifan - Iaşi
H. Van Damme - Liège

COLEGIUL DE REDACŢIE / EDITORIAL BOARD

Redactor şef
Valeriu Rusu
Redactori şefi adjuncţi
Doina Azoicăi, Adrian Covic, Norina Consuela Forna, Gabriel Ungureanu
Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu Indrei
Redactori
Mihaela Munteanu, Ioana Dana Alexa, Corina Dima-Cozma, Simona Manea, Camelia Cojocariu, Emil Anton, Radu Dănilă, Radu Moldovanu, Cipriana Ştefănescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Eusebiu Vlad Gorduza, Carmen Pânzaru, Florin Dumitru Petrariu, Irina-Draga Căruntu, Gianina Iovan, Irina Grădinaru, Anca Miron, Cristina Gabriela Tuchiluş, Alexandru Dan Ciochină, Gheorghe Iacob

E-mail
rev_med_chir@yahoo.com

Site
www.revmedchir.ro

Vol. 113/2009, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Organismul ca sursă de inspiraţie pentru nanotehnologii 313

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Florina Filip-Ciubotaru, Liliana Foia, Carmen Marciuc: Statinele şi stresul oxidativ 315
Rodica Petrovanu, Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, G.C. Murariu, Elena Popa, Cecilia Grigore: Prevenţia obezităţii - posibilităţi şi limite în medicina primară 322
Irina Ciortescu, C. Stanciu: Gastropareza - diagnostic şi tratament 330
Daniela Cernea, Alice Vlădoianu, Maria Stoica, M. Novac, Cristina Berteanu: Metode alternative la transfuzia de sânge alogen 339
Cristina Lăcătuşu, B. Mihai, Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Mariana Graur: Adipocitokinele şi steatohepatita nonalcoolică 345
C. Cobuz: Implicaţiile monitorizării automate a tensiunii arteriale (ABPM) în diabetul zaharat tip 1 353
N.M. Panduru, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu, D.F. Albu, Ioana Anca Bădărău, Daniela Adriana Ion: The Glycemic Control and Temporal Characteristics of Diabetes As Risk Factors for the Occurence of Diabetic Renal Disease 363
F. Mitu, Magda Leon, Corina Dima Cozma, Irina Jaba: Correlations Between C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome or Other Associated Diseases 371

ARTICOLE ORIGINALE

Ioana Dana Alexa, Ionela Mirela Bucur, R.I. Rusu, G. Ungureanu: Atrial Fibrillation in Elderly: Particularities of Management 376
Lucia Chetreanu, D. Zdrenghea: Studiu prospectiv privind unele din efectele alcoolului asupra sistemului cardiovascular la 200 de pacienţi, în perioada 2006-2008 382
Angela Dumitrescu, D.M. Dumitrescu, Daniela Lepădatu, V.A. Molfea, G.I. Pandele: Particularităţi clinico-evolutive ale tulburărilor depresive la pacienţii hipertensivi 386
Ştefana Miclăuş, C. Mornoş, Dana Maximov, Alina Lupu, Dana Popa, Maria Puşchiţă: Indexul de performanţă miocardică globală (Tei): corelaţia cu nivelul seric al NTproBNP în cardiomiopatia dilatativă 391
Germaine Savoiu, Simona Drăgan, Carmen Cristescu, Corina Şerban, Lavinia Noveanu, Daniela Ionescu, T. Nicola, Oana Duicu, Andreea Răducan, Mirela Voicu: Measurement of Plasma ox-LDL and Carotid IMT May Represent Useful Markers for Atherosclerosis and May Represent Potential Targets for Therapeutic Interventions 397
Egidia Miftode, A. Vâţă, D. Leca, M. Hurmuzache, Olivia Dorneanu, Carmen Manciuc, V. Luca, Carmen Dorobăţ: Meningite bacteriene comunitare: analiza pe 10 ani 402
Simona Magdalena Petrache, Egidia Miftode, A. Vâţă, Cristina Mirela Petrovici, Olivia Dorneanu, V. Luca: Sepsis-ul cu *Staphylococcus aureus* la imunodeprimaţi 410
Ana-Maria Slănină, Olguţa Filip, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole, Silvia Mătăsaru: Corelaţii între nivelul rezistenţei bacteriene şi rata de succes clinic în terapia infecţiilor de tract respirator comunitare 416
G. Oancă, Maria-Emilia Oancă, Rodica Ghiuru, Cristina-Maria Gavrilescu: Cercetări clinico-epidemiologice privind evoluţia unui lot de 227 bolnavi cu litiază a veziculei biliare asistaţi în serviciul de gastroenterologie din Spitalul Judeţean de Urgenţă

Bacău în perioada 2006-2008 423
Roxana-Gabriela Bahnea, E. Cârdei, Mihaela Cătălina Luca, Ingrid Cojocaru, Carmen Rîpă, Mariana Luca: Manifestări cutanate la copiii cu toxocaroză spitalizaţi în perioada 2005-2008 428
Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea, Laura Trandafir, Ştefana Maria Moisă, Mariana Frasin: Fotosensibilitatea şi epilepsiile generalizate idiopatice ale copilului 432

CAZURI CLINICE

J.K. Triantafillidis, G. Malgarinos, Ch. Iatrou, A. Hatzivassiliou, G. Peros: Coexistence of Medullary Sponge Kidney and Ulcerative Colitis in the Same Patient: Long-term Follow-up 438

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

V. Scripcariu, Maria-Gabriela Roşca: Tratamentul metastazelor hepatice sincrone în cancerul colo-rectal 442

ARTICOLE ORIGINALE

Laura Curic, B. Azzena, F. Bassetto, Mihaela Perţea, S. Luncă: Reconstrucţia mamară postmastectomie. Rezultate pe 33 de cazuri consecutive 453
H. Suciu, R. Deac, I. Ţilea, R. Neagoe, E. Jerzicska, Amalia Făgărăşan: Tetralogia Fallot. Noua înfăţişare a unei tehnici vechi 459
I. Velenciuc, N.S. Romedea, Natalia Velenciuc, S. Luncă: Consideraţii anatomo-lezionale, etiologice şi clinice în traumatismele aparatului urinar 466
St. Zervoudis, G. Iatrakis, P. Peitsidis, P. Tsikouras, G. Galazios, V. liberis, I. Navrozoglou, Iuliana Ceauşu, C. Badiu: Tribolone Vaginal versus Per Os Administration in the Management of Post-menopausal Symptoms 471
Natalia Velenciuc, I. Velenciuc, S. Luncă: Consideraţii asupra factorilor de risc şi a prevenţiei în cancerul de col uterin 478

CAZURI CLINICE

E. Târcoveanu, D. Niculescu, Elena Cotea, R. Moldovanu, A. Vasilescu, Felicia Crumpei, E. Zbranca, Fl. Zugun, V. Rusu, D. Ferariu: Interesarea paratiroidelor în neoplaziile endocrine multiple 482
Iuliana Păun, Maria Gavriluţ, Gh. Iliev, Gh. Costăchescu: Managementul obstetrical în cazul unei paciente cu sindrom Klippel-Trenaunay. Prezentare de caz 497

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

Nina Zamosteanu, Cristiana Filip, Elena Albu, Didona Ungureanu, Rodica Cuciureanu: Total Antioxidant Status in the Blood Serum of Rats After Biogenic Amines Administration 502
Adriana Grigoraş, C. Cotuţiu, Elena Oana Grigorescu: Fenomenul de capilarizare a sinusoidelor hepatice în hepatitele cronice. Evaluare imunohistochimică 505
Ioana Iosep, Luminiţa Ivan, Laurette Cozma, Zenaida Petrescu: Aspecte imunohistochimice în carcinoamele scuamocelulare cutanate 509
Cristina Rusu, Elena Neagu, Cristina Skrypnyk, Vasilica Bica, M. Voloşciuc, M. Bembea, Adriana Sireteanu, Mihaela Grămescu, Ligia Barbarii: Utilizarea testului MLPA în depistarea aranjamentelor subtelomerice. Discuţii pe marginea unor cazuri de retard mintal idiopatic 516
Lavinia Caba, Cristina RusuM. Voloşciuc, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha, Mihaela Grămescu, C. Bujoran, E.V. Gorduza, M. Covic: Retardul mintal idiopatic - importanţa scorurilor de diagnostic clinic pentru selecţia cazurilor 523

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

L.V. Boiculese, G. Dumitriu, MIhaela Moscalu: Importanţa volumului eşantionului de studiu în obţinerea semnificaţiei statistice 527

ARTICOLE ORIGINALE

Maria Enea, Cristina Hristodorescu, Corina Schiriac, Dana Morariu, Tr. Mutiu, Irina Dumitriu, B. Gurzu: Incertitudinea de măsurare. Posibilităţi de estimare în măsurătorile cantitative din laboratoarele de analize medicale 533
Mioara Matei, Doina Azoicăi: Particularităţile histopatologice la cazurile cu neoplazii genito-mamare incluse într-o cohortă de studiu epidemiologic 540
Maria Emilia Oancă, Alina Manole, G. Oancă, Carmen Vasilica Bîclea, Mioara Matei, A. Ivan: Cercetări clinico-epidemiologice pentru evaluarea prevalenţei factorilor de risc în hipertensiunea arterială esenţială, pe un lot de 1219 pacienţi din municipiul Bacău .. 549
Adriana Albu, Cornelia Rada, M. Albu, L.L. Indrei: Consumul de fructe la un grup de adolescenţi din municipiul Iaşi 554

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

Al. Crăciun, Florentina Vasilache, Laura-Cossette Căpraru, Nina Earar, Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna: Aportul programelor computerizate în evaluare, diagnostic şi tratament la pacientul edentat parţial 558
Diana Vişan, R. Stamate, Anca Musteaţă, Rodica Aldica, Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna: Rolul polimerilor în optimizarea biomaterialelor acrilice utilizate în restaurările protetice 564
Agnes-Mihaela Crăciun, Magda Ecaterina Antohe, Cătălina Garbea, Norina Consuela Forna: Comportamentul biomecanic al protezelor oro-maxilo-faciale 570
Alexandrina Lizica Dumitrescu, Silvia Teslaru, Veronica Mocanu: Influenţa terapiei restaurative asupra parodonţiului marginal 575

CAZURI CLINICE

Monica Silvia Tatarciuc, Anca Mihaela Viţalariu: Sistemele disjunctoare - variantă biologică de tratament în edentaţia parţială întinsă 579

TEHNICI ŞI METODE

Cristina Gena Dascălu, Magda Ecaterina Antohe: Analiza componentelor principale - metodă de ierarhizare a variabilelor statistice cu aplicaţii în medicină 583

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Veronica Bild, Delia Bulea, Sorina Neica, M.D.G. Pavelescu: Consilierea în farmacia comunitară. Rol important în reducerea şi optimizarea automedicaţiei 589
Cornelia Mircea, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, A. Manoliu, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru, Ursula Stănescu: Controlul microbiologic al unor sorturi comerciale de *Chamomillae flos* 593
Mariana Mândrescu, A.F. Şpac, V. Dorneanu: Determinarea spectrofotometrică în ultraviolet a tenoxicamului folosind ca reactiv soluţia de iod 598
Oana Cioancă, Monica Hăncianu, A.F. Şpac, Anca Miron, Ursula Stănescu: Contribuţii la analiza fitochimică a polifenolilor existenţi în extracte hidroalcoolice preparate din mostre comerciale de *Chamomillae flos* 604

BIONGINERIE MEDICALĂ

ARTICOLE ORIGINALE

R. Ciorap, C. Corciovă, D. Andritoi, M. Turnea, D. Zaharia: Monitorizarea saturaţiei de oxigen şi a pletismogramei în bolile cronice 610
Liliana-Cerasela Tataru, D. Zaharia, Ana Stratone: Potenţialul evocat vizual în diagnosticul şi monitorizarea afecţiunilor oftalmologice 615
Anca-Irina Galaction, Nicoleta Nicuţă, D. Caşcaval: Separarea eritromicinei prin pertracţie directă din lichide de fermentaţie simulate 619
Brînduşa Onu, V. Burlui: Studiul biomecanic al forţelor ce acţionează asupra arcadei dento-alveolare 625

IN MEMORIAM

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu: The Human Body as Inspiration Source for Nanotechnologies 313

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Florina Filip-Ciubotaru, Liliana Foia, Carmen Marciuc: Statins and Oxidative Stress ... 315
Rodica Petrovanu, Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, G.C. Murariu, Elena Popa, Cecilia Grigore: Obesity Prevention - Is There Any Limits for Primary Care Medicine? 322
Irina Ciortescu, C. Stanciu: Gastroparesis - Diagnostic and Treatment 330
Daniela Cernea, Alice Vlădoianu, Maria Stoica, M. Novac, Cristina Berteanu: Alternatives to Allogenous Blood Transfusion 339
Cristina Lăcătuşu, B. Mihai, Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Mariana Graur: Adipocitokines and Nonalcoholic Steatohepatitis 345
C. Cobuz: The Implicaţions of the Automatic Blood Pressure Monitoring (ABPM) in Type 1 Diabetes 353
N.M. Panduru, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu, D.F. Albu, Ioana Anca Bădărău, Daniela Adriana Ion: The Glycemic Control and Temporal Characteristics of Diabetes As Risk Factors for the Occurence of Diabetic Renal Disease 363
F. Mitu, Magda Leon, Corina Dima Cozma, Irina Jaba: Correlations Between C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome or Other Associated Diseases 371

ORIGINAL PAPERS

Ioana Dana Alexa, Ionela Mirela Bucur, R.I. Rusu, G. Ungureanu: Atrial Fibrillation in Elderly: Particularities of Management 376
Lucia Chetreanu, D. Zdrenghea: Prospective Study About Some of the Cardiovascular Effects of Alcohol in 200 Patients Between 2006-2008 382
Angela Dumitrescu, D.M. Dumitrescu, Daniela Lepădatu, V.A. Molfea, G.I. Pandele: Clinical-Evolutional Characteristics of the Depressive Disorders at the Hypertensive Patients 386
Ştefana Miclăuş, C. Mornoş, Dana Maximov, Alina Lupu, Dana Popa, Maria Puşchiţă: The Myocardial Performance Index (Tei-Index): The Correlation with Seric NTproBNP Levels in Patients with Dilated Cardiomyopathy 391
Germaine Savoiu, Simona Drăgan, Carmen Cristescu, Corina Şerban, Lavinia Noveanu, Daniela Ionescu, T. Nicola, Oana Duicu, Andreea Răducan, Mirela Voicu: Measurement of Plasma ox-LDL and Carotid IMT May Represent Useful Markers for Atherosclerosis and May Represent Potential Targets for Therapeutic Interventions 397
Egidia Miftode, A. Vâţă, D. Leca, M. Hurmuzache, Olivia Dorneanu, Carmen Manciuc, V. Luca, Carmen Dorobăţ: Community Aquired Acute Bacterial Meningitis. A 10 Year Review 402
Simona Magdalena Petrache, Egidia Miftode, A. Vâţă, Cristina Mirela Petrovici, Olivia Dorneanu, V. Luca: Sepsis with *Staphylococcus aureus* in Immunocompromised Patients 410
Ana-Maria Slănină, Olguţa Filip, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole, Silvia Mătăsaru: Correlations Between the Level of Bacterial Resistance and the Rate of Clinical Efficiency in the Therapy of Community-aquired Respiratory Tract Infections 416
G. Oancă, Maria-Emilia Oancă, Rodica Ghiuru, Cristina-Maria Gavrilescu: Clinical Epidemiological study on the Evolution of a Sample of 227 Pattients Suffering from Gall Bladder Stones Assisted in the Gastroenterology Unit from the Emergency Hospital of Bacău County Between 2006-2008 423
Roxana-Gabriela Bahnea, E. Cârdei, Mihaela Cătălina Luca, Ingrid Cojocaru, Carmen Rîpă, Mariana Luca: Cutaneous Manifestations on Toxocariasis Cases Hospitalized in the Paediatric Diseases Clinic of Iaşi Between 2005-2008 428

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea, Laura Trandafir, Ştefana Maria Moisă, Mariana Frasin: Fotosensibility and Generalized Idiopathic Epilepsies of Children ... 432

CASE REPORTS

J.K. Triantafillidis, G. Malgarinos, Ch. Iatrou, A. Hatzivassiliou, G. Peros: Coexistence of Medullary Sponge Kidney and Ulcerative Colitis in the Same Patient: Long-term Follow-up 438

SURGERY

UPDATES

V. Scripcariu, Maria-Gabriela Roşca: Colorectal Cancer Synchronous Liver Metastasis Treatment 442

ORIGINAL PAPERS

Laura Curic, B. Azzena, F. Bassetto, Mihaela Perţea, S. Luncă: Postmastectomy Breast Reconstruction - Outcomes on 33 Consecutive Cases 453
H. Suciu, R. Deac, I. Ţilea, R. Neagoe, E. Jerzicska, Amalia Făgărăşan: Tetralogy of Fallot. New Appearance of an Old Techique 459
I. Velenciuc, N.S. Romedea, Natalia Velenciuc, S. Luncă: Urinary Tract Trauma: Anatomo-lesional, Epidemiological and Clinical Considerations 466
St. Zervoudis, G. Iatrakis, P. Peitsidis, P. Tsikouras, G. Galazios, V. liberis, I. Navrozoglou, Iuliana Ceauşu, C. Badiu: Tribolone Vaginal versus Per Os Administration in the Management of Post-menopausal Symptoms 471
Natalia Velenciuc, I. Velenciuc, S. Luncă: Considerations on Risk Factors and Prevention in Cervical Cancer 478

CASE REPORTS

E. Târcoveanu, D. Niculescu, Elena Cotea, R. Moldovanu, A. Vasilescu, Felicia Crumpei, E. Zbranca, Fl. Zugun, V. Rusu, D. Ferariu: Parathyroid Gland Involvment in Multiple Endocrine Neoplasia 482
Iuliana Păun, Maria Gavriluţ, Gh. Iliev, Gh. Costăchescu: Obstetric Management of Klippel-Trenaunay Syndrome. A Case Report 497

BASIC SCIENCES

ORIGINAL PAPERS

Nina Zamosteanu, Cristiana Filip, Elena Albu, Didona Ungureanu, Rodica Cuciureanu: Total Antioxidant Status in the Blood Serum of Rats After Biogenic Amines Administration 502
Adriana Grigoraş, C. Cotuţiu, Elena Oana Grigorescu: Capilarisation of Hepatic Sinusoids in Chronic Hepatitis. Immunohistochemical Evaluation 505
Ioana Iosep, Luminiţa Ivan, Laurette Cozma, Zenaida Petrescu: Cutaneous Squamocellular Carcinoma - Immunohistochemical Aspects 509
Cristina Rusu, Elena Neagu, Cristina Skrypnyk, Vasilica Bica, M. Voloşciuc, M. Bembea, Adriana Sireteanu, Mihaela Grămescu, Ligia Barbarii: Use of MPLA Tes in the Detection of Subtelomeric Rearrangements. 516
Lavinia Caba, Cristina RusuM. Voloşciuc, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha, Mihaela Grămescu, C. Bujoran, E.V. Gorduza, M. Covic: Idiopathic Mental Retardation - Importance of Clinical Diagnostic Scores for Case Selection 523

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

L.V. Boiculese, G. Dumitriu, MIhaela Moscalu: The Importance of the Sample Size in Getting Statistical Significance 527

ORIGINAL PAPERS

Maria Enea, Cristina Hristodorescu, Corina Schiriac, Dana Morariu, Tr. Mutiu, Irina Dumitriu, B. Gurzu: Estimation of Incertainty of Measurement in Clinical Biochemistry 533

Mioara Matei, Doina Azoicăi: Histopathological Particularities in Genitals and Breast Cancers Cases Included in Epidemiological Study Cohort 540
Maria Emilia Oancă, Alina Manole, G. Oancă, Carmen Vasilica Bîclea, Mioara Matei, A. Ivan: Clinical Epidemiological Research to Assess the Prevalence of Risk Factors in Essential Arterial Hypertension on a Sample of 1219 Patients from Bacău County 549
Adriana Albu, Cornelia Rada, M. Albu, L.L. Indrei: Fruit Consumption in a Group of Teenagers from Iaşi 554

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

Al. Crăciun, Florentina Vasilache, Laura-Cossette Căpraru, Nina Earar, Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna: Role of the Computerised Programs in Partially Edentolous Patient Evaluation, Diagnostic and Treatment 558
Diana Vişan, R. Stamate, Anca Musteaţă, Rodica Aldica, Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna: The Role of the Polimers in Increased Acrylic Biomaterials Qualities Used in Prosthetic Restauration 564
Agnes-Mihaela Crăciun, Magda Ecaterina Antohe, Cătălina Garbea, Norina Consuela Forna: Biomechanical Behaviour of Oromaxillofacial Prostheses 570
Alexandrina Lizica Dumitrescu, Silvia Teslaru, Veronica Mocanu: The Influence of Restaurations on Periodontal Health 575

CASE REPORT

Monica Silvia Tatarciuc, Anca Mihaela Viţalariu: Resilient Attachements - Biological Treatment Solution for Unilateral Partials 579

TECHIQUES AND METHODS

Cristina Gena Dascălu, Magda Ecaterina Antohe: The Principal Component Analysis - Method to Classify the Statistical Variables with Application in Medicine 583

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Veronica Bild, Delia Bulea, Sorina Neica, M.D.G. Pavelescu: Community Pharmacy Counseling - An important Role in Reducing and Optimizing Self-medication 589
Cornelia Mircea, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, A. Manoliu, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru, Ursula Stănescu: Microbiological Evaluation of Some Commercial Sorts of *Chamomillae flos* 593
Mariana Mândrescu, A.F. Şpac, V. Dorneanu: Spectrophotometric Determination in Ultraviolet of Tenoxicam Using Iodine Solution as Reagent 598
Oana Cioancă, Monica Hăncianu, A.F. Şpac, Anca Miron, Ursula Stănescu: Contributions to the Phytochemical Study of Polyphenols from 10 Hydroalcoholic Extracts of *Chamomillae flos* 604

MEDICAL BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

R. Ciorap, C. Corciovă, D. Andritoi, M. Turnea, D. Zaharia: Monitoring of the SaO_2 and Photoplethysmogram in Chronic Disease 610
Liliana-Cerasela Tataru, D. Zaharia, Ana Stratone: Visual Evoked Potential (VEP) in Diagnostic and Monitoring of Ophtalmic Affections 615
Anca-Irina Galaction, Nicoleta Nicuţă, D. Caşcaval: Separation of Erythromicine by Direct Pertraction from Simulated Broths 619
Brînduşa Onu, V. Burlui: Biomechanical Study on Dento-alveolar Arch Forces 625

IN MEMORIAM

EDITORIAL

ORGANISMUL CA SURSĂ DE INSPIRAŢIE PENTRU NANOTEHNOLOGII

Este greu de găsit un subiect care să capteze mai mult interesul, până la subiectiva fascinaţie, asemenea *nanotehnologiilor* şi *nanomedicinii*.

Aproape că nu există manifestare ştiinţifică medicală, de o anumită anvergură, în care să nu fie evocată, măcar în treacăt, *nanomedicina*. In 1999, *Robert A. Freitas* (licenţiat în fizică, psihologie şi drept) a definit *nanomedicina ca aplicaţia medicală a nanotehnologiei*, în vol.I din cartea sa "*Nanomedicine*" - intitulat "*Basic Capabilities*", continuată în 2003 cu vol.IIA - "*Biocompatibility*", vor urma vol.IIB - "*Systems and operation*" (apariţie în 2010-2011) şi vol.III - "*Aplications*", disponibil în 2012-2013. Primele două volume nu sunt scrise prea riguros, conţinând o masă de date din fizică, biologie şi medicină, ca şi destule exerciţii de imaginaţie. Susţinător entuziast al domeniului care l-a făcut cunoscut, el a afirmat că *era medicinii moleculare a apus şi s-a intrat în era nanomedicinii*. Unii încep să creadă că are dreptate, deoarece în 2004 se înfiinţează primul centru de sisteme nanomecanice, iar valoarea investiţiilor în domeniul aplicaţiilor medicale ale nanotehnologiei creşte rapid la 6,8 miliarde dolari, apărând 30 de companii, unele anunţând destul de repede apariţia primelor produse nanomedicale. Mai mult, în 2005, cea mai puternică reunire de laboratoare de cercetare din lume, *National Institutes of Health (NIH) - Bethesda, Maryland* anunţa un plan de dezvoltare a patru centre de nanomedicină pe teritoriul SUA, pentru ca în anul următor revista "*Nature. Biomaterials*" să estimeze existenţa a 130 medicamente şi de sisteme de delivrare în organism, graţie nanotehnologiei. Deasemenea, în noua revistă "*Nature Nanotechnology*" (vol.I, 2006, pp.81-83), *A. Hullmann* constată că numărul de brevete a crescut de la 950 în 1995, la 2600 în 2003, cu o stagnare în 2000-2001. A sporit şi numărul de publicaţii cumulate, dar nu pe măsura "agitaţiei" din mass-media. Cu certitudine, a crescut numărul de întreprinderi private având ca scop exploatarea nanotehnologiei, de la 75 în 1981-1990 la 230 în perioada 1991-2000.

Să mai menţionăm că la sfârşitul anului 2000 în revista *Science* (vol.290, 24 Nov. 2000) a fost publicat un ciclu de articole - "*Issues in Nanotechnology*" (printre care *Is Nanotechnology Dangerous ?* şi *Powering of Nanoworld*), iar in decembrie 2001 un număr întreg din *Scientific American* a fost intitulat *Nanosciences*. Totodată, încă din anul 1990 au fost formulate speranţe extrem de optimiste asupra finalizării unor aplicaţii ale nanomedicinii. Unele termene considerate certe au fost deja depăşite, fără vreun rezultat concret. Astfel, cel mai amplu studiu prospectiv, "*Nano2 Life*" (fiind efectuat prin implicarea a 139 de experţi sau cercetători din domeniu din 30 de ţări) conţine predicţii asupra evoluţiei nanobiotehnologiilor. De exemplu, pentru 2006-2010 s-a susţinul că "*sunt şanse mari*", printre altele de obţinere a unor "*Nanoagenţi utilizaţi pentru analiza şi diagnoza intracelulară fără afectarea funcţionării normale a celulei gazdă*", dar în prezent e clar că această predicţie nu se va confirma prea curând.

Cu tot entuziasmul unor grupuri de cercetători sau firme, există şi opozanţi vehemenţi ai nanotehnologiei, îndeosebi *ETC Group*, care in raportul "*NanotechRx*" îşi exprimă scepticismul în ceea ce priveşte "*aşa-zisul progres*" şi afirmă că "*răspunsul la problemele actuale nu îl reprezintă o tehnologie elitistă ci posibilitatea de a face disponibile tuturor oamenilor măsurile medicale elementare, de bază. Apa curată, principiile de igienă respectate şi asistenţa medicală ce lipsesc cu desăvârşire în ţările lumii a treia ar fi mai utile în prevenţia şi tratarea bolilor*". Să acceptăm doar parţial această rezervă, deoarece cercetările pentru progresul medicinii trebuie să continue, doar investiţiile, îndeosebi cele publice (de stat) nu trebuie să fie exagerate, ca în cazul nanotehnologiei. Pe de altă parte, ţările dezvoltate ar trebui să ajute lumea a treia şi să treacă în plan secund interesele geopolitice, sau neocolonialiste.

Încă nu am ajuns la pasajele care să justifice titlul acestui editorial, dar voi ajunge, nu înainte de a observa că, într-o măsură considerabilă, ceea ce putem găsi în prezent pe *Web* este mai mult o acţiune mediatică, fără argumente ştiinţifice credibile. Demonstraţia este foarte uşor de obţinut: pentru un anumit cuvânt *cheie (key word)* utilizăm motorul de căutare *Google* mai întâi pentru a afla numărul de intrări pentru cuvântul respectiv pe *Web*, unde are acces oricine, fără vreo selecţie - validare din punct de vedere ştiinţific ; apoi, căutăm acelaşi cuvânt cheie în baza de date *PubMed*, unde, după cum se ştie, sunt cuprinse revistele indexate MEDLINE, selectate după criteriul credibilităţii ştiinţifice (e drept că o parte din aceste reviste sunt cotate ISI, dar să acceptăm ansamblul revistelor ale căror rezumate sunt cuprinse în baza de date *PubMed*). Şi în continuare să încercăm cele două tipuri de căutare pentru următoarele cuvinte cheie : *nanotechnology* - *Web* 54400000 intrări, *PubMed* – numai 17307 articole ; *nanosciences* – 7150000 şi, respectiv, 1810 ; *nanomedicine* - 2320000 şi 1083 ; *molecular medicine* (despre care unii adepţi ai nanomedicinii afirmă că reprezintă o etapă depăşită) – 60400000 şi, respectiv, nu mai puţin de 217870 articole în *PubMed* ! În timp ce *nanotechnology*, *nanosciences* şi *nanomedicine* sunt prezente împreună cu doar 20200 de articole ! Demonstraţia este convingătoare şi deşi ar mai fi posibile şi alte comentarii, ne oprim.

Urmează justificarea titlului editorialului, deşi şi aceste comentarii sunt preliminarii în susţinerea secţiunii finale, pe care sunt obligat de spaţiu să o prezint mai concentrată.

Mai întâi, în mod evident se impune modificare substanţială a definiţiei nanomedicinii : *Nanomedicina reprezintă medicina moleculară la nivel nanometric*. Simplu şi clar : *medicina moleculară există, se dezvoltă, iar nanotehnologiile şi nanoştiinţele permit o nouă abordare, care coexistă cu metodele şi tehnicile deja consacrate.*

În înţelegerea relaţiilor dintre nanotehnologii şi nanomedicină s-a accentuat o confuzie : mulţi, sau destui, cred că este vorba de o nouă etapă în miniaturizarea unor dispozitive, începând cu componentele electronice şi cu microprocesoarele computerelor. De aceea, trebuie să ne întoarcem la fizicianul *Richard P. Feynman* (1918-1988, premiul *Nobel-Fizică*, 1965, pentru lucrări fundamentale în electrodinamica cuantică).

La 29 decembrie 1959, cu ocazia unei conferinţe, profesorul *Feynman* făcea următoarea afirmaţie : *"În opinia mea principiile fizicii nu sunt împotriva manipulării atom cu atom. Nu este o încercare de a viola nici o lege naturală : este ceva ce, în principiu, poate fi realizat, dar în practică nu a fost făcut încă pentru că suntem prea mari."* Şi în continuare : *"nu peste mult timp vom fi capabili să construim produse cu fiecare atom la locul potrivit (...). Vom avea produse mai luminoase, mai inteligente, mai curate, mai precise."* Trebuie să decodificăm acest mesaj, în care *Feynman* nu utilizează prefixul *nano* : el se referea la nivelul atomic al materiei, unde legile fizicii macroscopice nu mai sunt valabile, ci doar fizica cuantică. *"Acolo jos se întâmplă ceva"* dar pentru a şti ce, trebuiau inventate instrumentele care să permită manipularea atomilor. In timp ce în 1974, *Norio Taniguchi* a utilizat pentru prima oară termenul de *nanotehnologie* s-au dezvoltat instrumentele necesare, în primul rând microscopul prin efect tunel şi de forţă atomică. Prin manipularea atom cu atom au apărut primele *nanomateriale* şi în primul rând *nanotubii* şi *fullerenii*, despre care se pot găsi date cu uşurinţă. S-a dovedit că aceste nanomateriale au proprietăţi fizice excepţionale, pentru că ele provin dintr-o lume care se supune altor legi fizice decât cele cunoscute anterior.

În fine, tot încercând să găsească aplicaţii în medicină, cercetătorii dedicaţi domeniului au constatat că, de fapt, organismul conţine în mod natural nano-obiecte biologice : dubla elice ADN, conformaţia Z a ADN, biomembranele, începând cu bistratul fosfolipidic, continuând cu asamblarea proteo-lipidică, precum şi canalele ionice, o serie de "nanomaşinării" cum ar fi forţa şi mişcarea dirijată a filamentelor intracelulare de actină, motoarele moleculare alcătuite din kinezină şi miozină, ATP-sintaza, cel mai mic motor molecular rotativ cunoscut actualmente etc. Iar cei ce visează, în cunoştinţă de cauză totuşi, la nanoroboţii (sau nanomaşinile) pentru diagnostic şi terapie în interiorul corpului uman trebuie să se inspire din această minunată maşinărie care este organismul.

Valeriu Rusu

Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

STATINELE ŞI STRESUL OXIDATIV

Florina Filip-Ciubotaru[1], **Liliana Foia**[2], **Carmen Manciuc**[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina Medicina de Familie
2. Disciplina de Biochimie
3. Spitalul Clinic de Boli Infecţioase "Sf. Parachieva" Iaşi

STATINS AND OXIDATIVE STRESS (Abstract) : Statins, as inhibitors of the first regulatory enzyme in cholesterol biosinthesis - HMG-CoA reductase - have a special impact in medical practice. Given their therapeutic efficacy, statins are believed to be the strongest class of agents in the treatment of cardiovascular disorders. Moreover, besides decreasing total cholesterol and C-LDL levels, numerous fundamental and clinical researches suggest that statins also have an antiinflammatory effect. Inflammation is closely related to the production of oxygen-derived reactive species (ROS). The antioxidant effects of statins associated with their ability to block the formation and/or action of ROS may add up their therapeutic efficacy. Within this context, the present paper presents data in literature related to the effect of statins on the expression and activity of NAD(P)H oxidase, activity of the enzymes involved in the antioxidative defence (SOD, GPx, catalase, paraoxonase), and their ability to act as free radical scavengers and oxidized-LDL inhibitors. By their antioxidant properties statins may decrease the atherogenic potential of lipoproteins. **Key words** : OXIDATIVE STRESS, STATINS, NAD(P)H OXIDASE, INTRINSEC ANTIOXIDANT SYSTEM, OXIDIZED-LDL

Numeroase studii experimentale, epidemiologice şi clinice consacrate relaţiei dintre hipercolesteolemie şi afecţiunile cardiovasculare au confirmat că diminuarea nivelelor mari a fracţiilor lipoproteice LDL-c şi mai cu seamă a celei oxidate (LDL-c oxidate), reduc incidenţa aterosclerozei şi deci a bolilor cardiovasculare. Această dogmă cunoscută ca „ipoteza lipidică" a orientat cercetările spre descoperirea de agenţi care să scadă nivelul lipidelor circulante în deosebi a colesterolului (1). Astfel, s-a ajuns la constatarea că inhibarea activităţii HMG-CoA reductazei (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductazei) recunoscută ca etapă limitantă (reglatoare) a căii de biosinteză a colesterolului s-a dovedit a fi cea mai benefică modalitate de a reduce nivelul acestuia din plasmă.

Progresul major în această sferă a patologiei este descoperirea statinelor (2), inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Primul agent descoperit a fost compactina (denumită ulterior mevastatínă), urmată de cea a analogului său mevinolina (cunoscut ca lovastatină), au deschis calea descoperirii unei noi familii de statine care au intrat în practica clinică. Această clasă de medicamente, caracterizată extrem de bine din punct de vedere structural şi al proprietăţilor chimice (3,4) este cea mai cunoscută în ceea ce priveşte beneficiul clinic în prevenţia primară şi secundară a unor evenimente patologice cardiovasculare (4,5,6). Mai puţine date sunt disponibile în legătură cu eficienţa statinelor la pacienţii cu tulburări cardiace cronice, dar ele atestă ameliorarea unor parametri funcţionali cardiaci chiar în absenţa dislipidemiei, ceea ce induce ideea plurivalenţelor statinelor (7).

Acest fapt este susţinut şi de efectele benefice enumerate succint de Bronheim (8), unde statinele sunt prezentate cu alte calităţi decât cele tradiţionale; astfel, statinele exercită şi efecte „pleiotropice" (non-colesterol dependente) asupra sistemului cardiovascular printre care şi funcţie antioxidantă (antistres oxidativ) (9,10,11,12), motiv pentru care au fost numite şi „bombe inteligente" (13).

Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului între sistemele generatoare de ROS (specii reactive derivate de la oxigen) şi mecanismele antioxidative intrinseci de apărare.

Sistematizând datele din literatură, statinele îşi exercită efectele antioxidante (antistres oxidativ), în principal prin două mecanisme:

- Prevenirea producerii de oxidanţi prin inhibarea NAD(P)H oxidazei membranare şi în consecinţă a funcţiei sale catalitice;
- Blocarea efectelor nocive ale ROS (specii reactive derivate de la oxigen) prin stimularea activităţii antioxidanţilor celulari şi exercitarea acţiunii de scavengeri.

Cu toate că statinele sunt cele mai cunoscute pentru eficacitatea lor în scăderea colesterolului plasmatic şi al LDL-c, nu pot totuşi să explice în întregime reducerea incidenţei bolilor cardiovasculare. Este dovedită relaţia semnificativă dintre nivelul LDL-c şi unii markeri de stres oxidativ, atât în vasele sanguine periferice, aortă, cardiomiocit şi patologia declanşată la acest nivel (14); şi în acelaşi timp există dovezi ale lipsei de paralelism dintre acţiunea hipolipemiantă a statinelor şi efectul lor antioxidant (15).

NAD(P)H oxidaza este sursa majoră de $O_2^{\cdot -}$ (anion radical superoxid) în vasele sanguine şi celulele miocardice, iar funcţia sa este major influenţată de statine (16,17,18). Informaţii detaliate asupra structurii şi funcţiei enzimei sunt prezentate de Takimoto et al. (21). Enzima a fost identificată în fagocite, celulele peretelui vascular şi în celulele muşchiului neted (4,18). Din punct de vedere structural, ea reprezintă un sistem multimer complex transmembranar (19,20) care, în celulele nestimulate, nefiind solicitată este inactivă („dormantă"). Activarea ei impune cooperarea între componentele asociate membranei cu componente citozolice (4,21). După asamblare şi activare, NAD(P)H oxidaza devine o sursă importantă generatoare de ROS în peretele vascular (22) în virtutea capacităţii ei de a cataliza reducerea univalentă a O_2 la $O_2^{\cdot -}$ folosind ca donori de electroni NADH sau NADPH. Se ştie acum că statinele inhibă activitatea acestei enzime indirect şi anume: inhibarea HMG-CoA reductaza împiedică nu numai formarea de mevalonat şi ulterior de colesterol, dar şi formarea unor compuşi precum farmezil pirofosfatul şi geranyl geranyl pirofosfatul care reprezintă componente importante ale sistemelor mesager de la nivel intracelular, de tipul Ras şi Rho. Aceste structuri minuscule GTP-corelate au misiuni diverse şi importante de signalistică intracelulară. Cel puţin despre Ras se ştie în prezent că deţine şi rolul de control asupra activităţii complexului enzimatic NAD(P)H oxidaza, dovedind că acesta este unul dintre mecanismele prin care statina monitorizează activitatea enzimei (1,3,7,11).

Cum în prezent, ateroscleroza este văzută ca o maladie în care inflamaţia are rol esenţial, este important de înţeles ca se întâmplă cu fagocitele activate în acest proces. Astfel, dacă producerea ROS în fagocite declanşată de un proces infecţios este benefic pentru îndepărtarea non-self-ului, aceeaşi activare a monocitelor în ateroscleroză, prin diverşi triggeri, produce cantităţi mari şi nedorite de ROS, aşa numita „explozie fagocitară"(19). $O_2^{\cdot -}$, precum şi alte tipuri de ROS deţin rol cheie în patogeneza aterosclerozei prin stimularea formării LDL-oxidate, creşterea producerii de MCP-1 (monocyte chemoatractant protein-1) şi stimularea invaziei monocitelor în peretele vascular (23). ROS produse de celulele inflamatorii vor genera LDL-c oxidate care, depozitate în celulele spumoase (24) vor fi precursoare a viitoarelor evenimente cardiovasculare. Un trigger al acestor evenimente poate fi chiar colesterolul care prin mecanisme neelucidate este sursă de stres oxidativ. Aceasta ar justifica şi faptul că NAD(P)H oxidaza este o ţintă terapeutică (25).

Multiple studii experimentale şi clinice confirmă rolul major al statinelor în ameliorarea stresului oxidativ şi recomandă din această perspectivă statinele ca terapie antioxidantă pentru prevenirea hipertrofiei miocitului cardiac (26). Statinele previn dezvoltarea hipertrofiei cardiace independent de efectele asupra colesterolului. Studiul acţiunii simvastatinei în culturi de miocite cardiace de şobolan neonatal angiotensină II - stimulate, a condus la concluzia că prevenirea dezvoltării hipertrofiei cardiace are la bază mecanism antioxidant concretizat prin inhibarea sintezei de izoprenoid, a geranilgeranilării Rho şi a producerii de $O_2^{\cdot -}$ Rac1-induse (21,26). Constatările făcute de aceştia sunt concordante cu altele făcute anterior, care au arătat că statinele atenuează hipertrofia cardiomiocitului şi a muşchiului neted vascular prin inhibarea producerii de $O_2^{\cdot -}$ rac-indusă (26).

Simvastatina acţionează ca antioxidant în particulele lipoproteice plasmatice de la pacienţi cu hiperlipidemie tip II A (27). Cercetând eficacitatea mai multor tipuri de statine Delbosc et al. (28) au constatat inhibarea producerii $O_2^{\cdot -}$ de către NAD(P)H oxidază în liniile celulare monocitice THP-1, care în ordinea scăderii eficienţei antioxidante urmează seria: simvastatină, fluvostatină, cerivastatină şi pravastatină. În condiţiile producerii ROS în celulele muşchiului neted aortic de om angiotensin II-stimulate, fluvostatina a inhibat formarea $O_2^{\cdot -}$ iar simvastatina la concentraţii identice s-a dovedit ineficientă (29).

Statinele pot bloca producerea $O_2^{\cdot -}$ de către NAD(P)H oxidază în mod indirect prin acţiunea asupra etapelor care preced activarea enzimei. Pe modele experimentale s-a constatat că unele statine inhibă activitatea enzimei multicomponente NAD(P)H oxidaza, în diferite puncte strategice. Astfel, Wassman (30) constată că atorvastatina exercită efecte antioxidante în culturi de celule de muşchi neted vascular de şobolan şi în vasele sanguine de şobolani spontan hipertensivi prin inhibarea exprimării ARNm specific unor subunităţi ale enzimei.

La pacienţi cu cardiomiopatie ischemică şi cardiomiopatie dilatativă, stresul oxidativ crescut dovedit de creşterea peroxidării lipidice şi scăderea actvităţii aconitazei, s-a asociat cu creşterea activităţii rac-1-GTP-azei şi cu exprimarea subunităţii p47phox din NAD(P)H oxidază. Tratamentul oral cu pravastatină (hidrofilă) şi atorvastatină (lipofilă), la aceşti pacienţi redus semnificativ activitatea NAD(P)H oxidazei angiotensin II-stimulate şi hipertrofia cardiomiocitului (31); simvastatina poate îndeplini acet fapt printr-un mecanism deja enunţat, de scădere a activităţii subunităţilor membranare Rho şi Rac-1 (26).

Unele subunităţi proteice (înainte de translocare şi asamblare în NA(D)PH oxidază) impun o modificare covalentă prin izoprenilare (geranilgeranilare) cu rol de activatori ai enzimei (30,31,32). Statinele blochează această translocare (31).

Alt mecanism posibil de exercitare a funcţiei antioxidative a statinelor se referă la modularea activităţii enzimelor de apărare împotriva stresului oxidativ reprezentate de SOD (superoxid dismutază), GPx (glutation peroxidază), catalază ş.a.. Fiecare enzimă antioxidantă funcţionează după mecanisme şi la nivele diferite în lanţul genezei radicalice, dar asociate cu localizarea în diferite compartimente, cu sinergismul acţiunii lor şi însumarea efectelor combinate le conferă o mare eficacitate antioxidantă.

Cap de serie în dejucarea efectelor stresului oxidativ, este SOD responsabilă de dismutarea $O2_2^{\cdot -}$ la H_2O_2. În vasele sanguine sunt recunoscute 3 izoforme ale enzimei produse de gene diferite, care catalizează aceeaşi reacţie dar cu localizări diferite:

- enzima citozolică care conţine cupru şi zinc (Cu/Zn-SOD)(SOD1);
- enzima mitocondrială care conţine mangan (Mn-SOD)(SOD2) şi
- izoforma extracelulară Cu/Zn-SOD (ec SOD)(SOD3) localizată de-a lungul peretelui vascular între endoteliu şi muşchiul vascular (33,34).

În 1998, Fucai et al. (27) descriu o nouă formă de ecSOD a cărei exprimare creşte în vasele aterosclerotice în deosebi în celulele spumoase şi se caracterizează prin alterarea ARNm şi a structurii proteice. Sursa acestei ecSOD pare să macrofagele bogate în lipide.

Datele experimentale arată că simvastatina amplifică activitatea Cu/Zn-SOD în eritrocitele de şobolan spontan hipertensiv (35), în timp ce la şobolanii trataţi cu atorvastatină nu s-a produs nici-o modificare în activitatea izoenzimelor SOD în omogenatul de aortă (30). Independent de scăderea lipoproteinelor, pitavastatina reduce producerea ROS prin refacerea selectivă a Cu/Zn-SOD via creşterea exprimării reglatorului, PPARs-γ (peroxisome proliferativ-activated receptors) la iepuri hrăniţi timp de 17 săptămâni cu colesterol. Celelalte forme de SOD nu sunt modificate semnificativ (5).

În condiţii de stres oxidativ *in vitro*, atorvastatina (10 μmol/L, timp de 24 de ore) nu inflenţează expresia ARNm pentru izoenzimele SOD pe culturi celulare de muşchi neted vascular angiotensin-II stimulat (30). Enzimele cu vocaţie antioxidantă responsabile de degradarea H_2O_2 prezintă un potenţial diferenţiat de creştere a activităţii lor la nivel celular şi tisular după tratament cu unele statine. Altă enzimă antioxidantă intrinsecă, glutation peroxidaza, este importantă pentru îndepărtarea H_2O_2 detoxifierea hidroperoxizilor lipidici. În condiţii de stres oxidativ *in vitro*, în culturi de celule de muşchi neted vascular angiotensin II-stimulate atorvastatina a crescut activitatea catalazei, dar fără efect asupra GPx (30). Acelaşi autor (30), cercetând efectul *in vivo* pe omogenat de segment aortic de şobolan spontan hipertensiv constată că dintre enzimele investigate numai activitatea catalazei a fost stimulată, în timp ce activitatea izoenzimelor SOD şi a GPx nu a fost semnificativ modificată. În modelele experimentale de eritrocite de şobolani spontan hipertensivi, precum şi cele de hipertrofie cardidacă, tratamentul cu simvastatin a dus la creşterea activităţii GPx (30).

Statinelor li se recunosc efecte protectoare antioxidante şi datorate capacităţii lor de a acţiona ca scavengeri de radicali prin interceptarea ROS, blocându-le atacul. Această acţiune conjugată cu cea a NAD(P)H oxidazei le conferă un rol deosebit în protejarea biomoleculelor de efectele nocive ale $O_2^{\cdot -}$. Suzumara et al.(37) constată că, *in vitro,* fluvostatina acţionează ca scavenger de $O_2^{\cdot -}$ şi radical hidroxil ($HO^{\cdot}$), acesta din urmă fiind recunoscut pentru reactivitatea nediscriminatorie cu biomoleculele şi pentru care organismul nu dispune de mijloace de apărare. Simvastatina şi atorvastatina s-au dovedit *in vitro* mai active faţă de radicalul $HO^{\cdot}$, iar fluvostatina mai activă faţă de radicalul peroxil.

Altă categorie de enzime considerate ca fiind implicate în apărarea antioxidativă sunt paraoxonazele (PON). Acest grup de enzime sunt reprezentate de o familie de 3 membri: PON1, PON2 şi PON3. Prima enzimă cu efect pleiotropic este PON1 (38) o esterază Ca-dependentă asociată cu fracţia HDL (39). Studii clinice au evidenţiat creşterea PON1 din ser în cursul tratamentului cu simvastatină. La pacienţi hipercolestorolemici cu boală coronariană trataţi cu simvastatină (20 mg/zi, pe o perioadă medie de 6,7 săptămâni) s-a constatat creşterea concentraţiei

şi a activităţii PON1 (38). Aceste date sunt concordante cu efectele simvastatinei la nivel molecular asupra genei PON1, care determină creşterea concentraţiei şi a activităţii enzimei. Funcţia antioxidativă a HDL şi de protecţie a LDL de oxidare, invocată de unii autori, este conferită de prezenţa PON1 în structura acestei fracţii lipoproteice (38, 40). In condiţii de stres oxidativ, LDL-oxidate par să inactiveze PON1 prin oxidarea grupelor -SH libere (42). La pacienţii hipercolesterolemici cu boală coronariană trataţi cu simvastatină (20 mg/zi şi o perioadă medie de 6,7 săptămâni de tratament) s-a constatat creşterea concentraţiei şi a activităţii PON1 care poate fi datorată supra-reglării promotorului PON1 (38). Terapia cu simvastatină timp de 4 luni la pacienţi cu hipercolesterolemie familială şi diabet zaharat a determinat creşterea activităţii PON1, ceea ce ar face dovada proprietăţilor antioxidante ale statinei în asemenea condiţii (39).

Din serul sanguin de iepure a fost izolat, purificat, clonat şi caracterizat alt membru al familiei paraoxonazelor - PON3. Enzima s-a dovedit mult mai eficientă decât PON1 în protejarea LDL de oxidare Cu-indusă (41).

Ca o consecinţă a stresului oxidativ crescut în condiţii de hipercolesterolemie (OHARA) creşte şi oxidabilitatea LDL-c (42), iar oxidarea acestei fracţii lipoproteice este un factor important în dezvoltarea plăcii aterosclerotice Aviram et al. (42) au constatat că lovastatina inhibă oxidarea LDL din macrofage atât *in vitro* cât şi *in vivo*. Simvastatina inhibă formarea de diene *in vivo* şi *in vitro* (43) iar la pacienţi hiperlipidemici reduce producerea de aldehide din LDL şi HDL posibil prin modificarea compoziţiei LDL care devin mai bogate în proteine şi sărace în colesterol şi colesteril-esteri (44) diminuând astfel substratul susceptibil la oxidare.

După tratament cu fluvastatină în doză de 2 mg/kg/zi, care nu influenţează nivelul colesterolului plasmatic Richitache et al. (45) constată că în inelele de aortă toracică de la iepuri hrăniţi cu 0,5% colesterol este blocată creşterea $O_2^{\cdot -}$ comparativ cu animalele hrănite normal, precum şi scăderea susceptibilităţii la oxidare *ex-vivo* Cu-induse.

La aceste constatări se adaugă aceea că, administrarea de atorvastatină la pacienţi hipercolesterolemici reduce preluarea de LDL-oxidat intracelular în cursul diferenţierii *ex-vivo* a monocitelor la macrofage (46).

Datorită capacităţii statinelor de a reduce nivelul oxidanţilor prin multiple mecanisme, le amplifică rolul benefic în tratamentul afecţiunilor cardiovasculare.

În concluzie, statinele deţin valenţe multiple, mare parte manifestate prin activităţilor lor antioxidante. Acest atribut pare să se facă util şi în alte afecţiuni pentru care statinele pot părea o promisiune terapeutică. Există literatură consistentă care atrage atenţia asupra beneficiilor pe care statinele le au în afecţiuni dintre cele mai diverse precum cancer, boli infecţioase, maladie Alzheimer, BPOC şi alte afecţiuni respiratorii, nefropatii diverse, sindromul ovarului polichistic. Deşi dovedit rolul pozitiv în evoluţia acestor maladii, mecanismele exacte prin care statinele intervin sunt parţial elucidate, dar tamponarea producţiei de ROS este parte integrantă dintr-un complex de acţiuni (47,48,49).

BIBLIOGRAFIE

1. Elrod WJ, Lefer JD. The effects of statins in enothelium, inflammation and cardioprotection. *Drug News Perspect* 2005; 18(4): 229-236.
2. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaril-coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fugal metabolites having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72: 323-326.

3. Charlton-Menys V, Durington NP. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol* 2008 ; 93 (1) : 27-42.
4. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase : role in cardiovascular function biology and disease. *Circ Res* 2000 ; 86 : 494-501.
5. Umeji K, Umemoto S, Itoh S et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ; 291 : H2522-H2532.
6. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors : statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004 ; 109 : II-18-II-26.
7. van der Harst P, Voors AA, van Gilst HW, Böhm M, van Veldhuisen JD. Statins in the treatment of chronic heart failure : biological and clinical consideration. *Cardiovasc Res* 2006 ; 71 : 443-454.
8. Bronheim D. Statins and the perioperative period. *Cardiothor Vasc Anesth* 2007 ; 71 : 1622-1628.
9. Halcox JPJ, Deanfield JE. Beyond the laboratory : clinical implications for statins pleiotropy. *Circ* 2004 ; 109 : II-42-II-48.
10. Mangat S, Agarwal S, Rosendorff C. The statins lower blood pressure? *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2007 ; 12 (2) : 112-123.
11. Liao JK. Clinical implication for statin pleiotrop. *Curr Opin Lipidol* 2005 ; 16 : 624-629.
12. Jasińska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak´D. Statins : a new insight into their mechanism of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007 ; 59 : 483-499.
13. Mandell BF. Treating cardiovascular disease by treating inflammation : from magic bullets to smart bombs. *Cleve Clin J Med* 2006 ; 73 : 696.
14. Al-Benna S, Hamilton AC, McClure DJ et al. Low-density lipoprotein cholesterol determines oxidative stress and enothelial dysfunction in saphenous veins from patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 218-223.
15. Ascer E, Bertolami MC Venturinelli ML et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis 2004 ;* 177 : 161-66.
16. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology implications in hypertension. *Hystochem Cell Biol* 2004 ; 122 : 339-352.
17. Görlach A, Brandes RP, Nguen K, Amidi M, Dehghani F, Busse R. A gp91phox containing NADPH oxidase selectiveliy expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. *Circ Res* 2000 ; 87 : 26-32.
18. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyma Y, Griendling KK. Angiotensin II stimulation NAD(P)H oxidase activity : Upstream mediators. *Circ Res* 2002 ; 91 : 406-413.
19. Babior BM. NADPH oxidase. An update. *Blood* 1999 ; 93 : 1464-1476.
20. Lassègue B, Sorescu D, Szöcs K et al. Novel gp91phox homologues in vascular smooth muscle cells : nox 1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res* 2001 ; 88 : 888-894.
21. Takimoto E, Kaas AD. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007 ; 49 : 241-248.
22. Guzik TJ, West NE, Black E et al. Vascular superoxid production by NAD(P)H oxidase : association with endothelial dysfunction and clinical risk factores. *Circ Res* 2000 ; 86 : E85-E90.
23. Rice JB, Stoll LL, Li W-G et al. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels : inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 1576-1582.
24. Albertini R, Moratti R, De Luca G. Oxidation of low-density lipoprotein in atherosclerosis from basic biochemistry to clinical study. *Curr Mol Med* 2002 ; 2 : 579-592.
25. Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2003 ; 24 : 471-478.
26. Takemoto M, Node K, Nakagami H et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1429-1437.
27. Fukai T, Galis SJ, Meng XP, Parthadarathy S, Harrison DG. Vascular expression of extracellular superoxide dismutase in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2101-2111.
28. Delbosc S, Morena M, Djuad F, Ledoucen C, Descomps B, Cristol JP. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002 ; 40 : 611-617.
29. Kugi M, Matsunaga A, Ono J, Arakawa K, Sasaki J. Antioxidative effects of fluvastatin on superoxide anion activated by angiotensin II in human aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002 ; 16 : 203-207.
30. Wassman S, Laufs U, Müller K et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 300-305.
31. Maack C, Kartes T, Kilter H et al. Oxygen free radical release in human failling myocardium is assciated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003 ; 108 : 1567-1574.
32. Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002 ; 420 : 629-635.
33. Strälin P, Karlsson K, Johansson BO, Marklund SL.The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15 : 2032-2036.
34. Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, Harrison DG. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002 ; 55 : 239-249.
35. Carneado J, Alvarez de Sotomayer M, Perrez-Guerrero C et al. Simvastatin improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats through a superoxide dismutase mediated antioxidant effect. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 429-437.
36. Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, Zhong BH, Ou HJ. Effects of simvastatin on activities of endogenous antioxidant enzymes and angiotensin-converting enzyme in rat myocardium with pressure-overload cardiac hypertrophy. *Acta Pharmacol Sin* 2002 ; 23 : 124-128.
37. Suzumara K, Yasuhara M, Narita H. Superoxide anion scavenging properties of fluvastatin and its metabolites. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 1999 ; 47 : 1477-1480.
38. Deakin S, Leviev I, Guernier S, James WR. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase : A role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 2083-2089.
39. Tomás M, Senti M, Garcia-Faria F. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercolesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 20 : 2113-2119.
40. Mackness MI, Arrol S, Dorrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991 ; 286 : 152-154.
41. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 33435-33442.
42. Aviram M, Rosenblat M, Billeke S et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999 ; 26 : 892-904.
43. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L. Simvastatina decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 846-851.
44. Kleinveld HA, Demacker PNM, de Haan AFJ, Stalenhoef AFH. Decreased *in vitro* oxidability of low density lipoprotein in hypercholesterolemic patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaril-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* 1993 ; 23 : 289-295.
45. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S et al. Antioxidative Properties of fluvastatin, an HGM-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001 ; 154 : 87-96.
46. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients supress cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002 ; 164 : 179-185.
47. Keddissi JL,Younis WG, Chbeir E. The Use of Statins and Lung Function in Current and Farmers Smokers. *Chest* 2007 ; 132 : 1764-1771.
48. Chiba Y, Sato S, Misawa. Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice. *J Smooth Muscle Res* 2008 ; 44 (1) : 123-128.
49. Jones ChM, Writer F. The pleiotropic effects of statins : a panacea? *US Pharm* 2008 ; 33 (10) : 56-61.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

PREVENŢIA OBEZITĂŢII - POSIBILITĂŢI ŞI LIMITE ÎN MEDICINA PRIMARĂ

Rodica Petrovanu, Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, G.C. Murariu, Elena Popa, Cecilia Grigore
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină de Familie

OBESITY PREVENTION- IS THERE ANY LIMITS FOR PRIMARY CARE MEDICINE (Abstract) *What does obesity mean ?* One of the people's health markers is the nutritional steady-state, the mean ponderal equilibrium. The normal weight means the longest life expectancy assuring body weight, from all points of view. The body weight increasing means adipose tissue accumulation and the onset of obesity. Obesity quantification could be made by BMI (body mass index) - normal range 22-24 kg/m^2- waist to hip ratio - normal range 0.8-0.9 - and abdominal perimeter - normal range up to 80 cm. *Why should we do obesity prevention ?* Because obesity means a high risk factor for cardio-vascular disease, cancer, bone diseases, general mortality. By 10 kg weight loss, real benefits are achieved: left ventricle hypertrophy reduction, decreasing of cardio-vascular risk, pulmonary function improve, reducing of atherosclerotic symptoms by 91%, of arterial pressure by 10-20 mmHg, of diabetes mortality by 30%, cancer by 40% and general mortality by 20%. In our country, 53% of population is overweight and obese, predominantly urban population. Obesity costs are high: about 4-8% of health budget are spent for screening, diagnosis and obesity management, including economical losses. *When should we do obesity prevention ?* Primary care physicians must control all health indexes. If the patient passes over normal ranges of body weight, we should take account and intervene efficiently, by specific and non-specific therapeutic methods. *How could we do obesity prevention ?* General care physicians and specialists could prevent efficiently this disease by taking apart obesity causes and risk factors: genetics, life-style, drug intake, smoking, professional and endocrine factors. Primary and secondary care physicians have to screen high risk persons, to analyze professional, familial and social conditions, to appreciate educational and economical status. All these realize an integral obesity management, together with the psychologist and the sociologist. Secondary prevention means obesity treatment, in order to prevent complications and, in the same time, to maintain normal body weight after ponderal excess loss. *Obesity prevention* is an important and complex social problem to debate. We have to mobilize political and economical factors, food industry, education. Obesity control means protection against one of the most aggressive health risk factors. **Key words**: OBESITY, RISK FACTOR, LIFE STYLE

CE ESTE OBEZITATEA ?

Unul din reperele stării de sănătate a populaţiei este echilibrul nutriţional, exprimat de echilibrul ponderal. Clinic, aceste repere sunt apreciate de menţinerea unei greutăţi corporale normale şi constante, ce reprezintă greutatea cu cea mai mare speranţă de viaţă din toate punctele de vedere. Obezitatea este o afecţiune nutriţional metabolică ce se caracterizează prin exces ponderal care depăşeşte 20% din greutatea ideală. Ea are o largă răspândire în epoca actuală: este produsă printr-un aport alimentar crescut la subiecţi cu predispoziţie genetică; generează numeroase complicaţii cardio-vasculare, metabolice, locomotorii şi altele şi tratamentul de bază este dietetic.

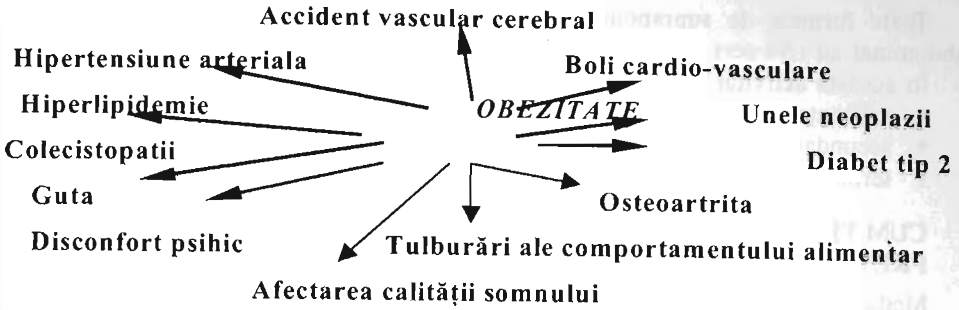


Fig. 1. Complicaţiile obezităţii

Prevenţia obezităţii - este necesară deoarece aceasta are caracter epidemic în toate ţările dezvoltate: 40-80% din populaţia adultă (20-70 ani). În România, 53% din populaţia adultă este supraponderală sau obeză (IMC $>25kg/m^2$) din care 24 % reprezintă obezitatea (IMC$>30kg/m^2$).

Aprecierea **gradului de obezitate** se face cu ajutorul următoarelor repere:

1. IMC, normal - 22-24 kg/m^2; supraponderе- 25-29,9 kg/m^2
2. IAF, normal - 0,85-0,95; IAF > 1- factor de risc legat de obezitate
3. perimetrul abdominal normal - 80-90 cm
   PA > 92 cm - bărbaţi
   PA > 80 cm - femei factor de risc

DE CE TREBUIE SĂ FACEM PREVENŢIA OBEZITĂŢII ?

Obezitatea creşte mortalitatea şi morbiditatea generală (fig. 1). Scăderea ponderală a unui obez cu 10 kg va aduce evidente beneficii pentru morbiditatea asociată:

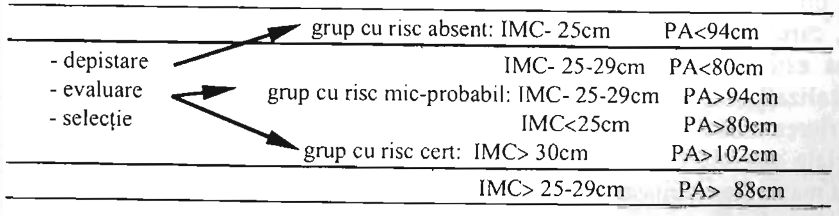
- reduce riscul de boală cardiovasculară;
- ameliorează funcţia ventriculului stâng;
- îmbunătăţeşte funcţia respiratorie;
- ameliorează simptomele ATS coronariene cu 90%;
- scade TA cu 10-20 mm Hg;
- reduce mortalitatea prin diabet cu 30%;
- reduce mortalitatea prin cancer cu 40%;
- reduce mortalitatea generală cu 20%.

Cheltuielile pentru depistarea, diagnosticul şi managementul obezităţii, ca şi pierderile economice prin scăderea productivităţii reprezintă 4-8% din bugetul alocat sănătăţii, atât în ţările dezvoltate cât şi în ţările în curs de dezvoltare.

CÂND TREBUIE FĂCUTĂ PREVENŢIA OBEZITĂŢII ?

Asistenţa medicală primară trebuie să controleze continuu toate reperele stării de sănătate. Ori de câte ori greutatea unei persoane depăşeşte greutatea de dorit, trebuie intervenit prin mijloace specifice medicului de familie şi ale medicului specialist.

SCREENING-UL ŞI EVALUAREA SUPRAPONDERII-OBEZITĂŢII este structurat pe următoarea schemă:


- depistare
- evaluare
- selecţie

grup cu risc absent: IMC- 25cm PA<94cm
IMC- 25-29cm PA<80cm
grup cu risc mic-probabil: IMC- 25-29cm PA>94cm
IMC<25cm PA>80cm
grup cu risc cert: IMC> 30cm PA>102cm
IMC> 25-29cm PA> 88cm

Toate formele de suprapondere de tip abdominal au risc cert.

În această activitate sunt implicate:

- asistenţa medicală primară;
- secundar- toate specialităţile;
- terţiar- toate specialităţile.

CUM TREBUIE FĂCUTĂ PREVENŢIA OBEZITĂŢII ?

Medicul de familie, ca şi medicul specialist, poate realiza o prevenţie primară prin combaterea cauzelor obezităţii şi a factorilor de risc pentru obezitate:

- factori genetici
- factori familiali
- factori fiziologici
- stilul de viaţă
- factori endocrini
- medicamente
- întreruperea fumatului
- factori profesionali

Medicii şi personalul sanitar trebuie să cunoască persoanele cu risc de obezitate, să analizeze ambientul familial, social şi profesional, să aprecieze nivelul educaţional şi economic al persoanelor respective în scopul optimizării stilului de viaţă prin educaţie specifică continuă şi monitorizare.

Prevenţia primară şi secundară a obezităţii se face în echipă:

- medic de familie
- cardiolog
- endocrinolog
- nutriţionist
- psiholog
- sociolog

Factorii genetici implicaţi în determinismul obezităţii au fost intens studiaţi. În 1994 Jeffrey Friederan, New York descoperea gena obezităţii la şoarecii supraponderali 'ob', care produce leptina. Mai târziu, obezitatea este legată de o 'regiune' din AND localizată pe cromosomul 11(HOB1 este descrierea exactă a localizării acesteia).

Modelele animale la şoareci sunt multiple; s-au marcat numeroase gene care ajută la reglarea obezităţii.

În 2002- SUA, Utah, un institut de cercetări genetice descoperea că: teoria "solului comun" are un substrat genetic - gena HOB1 corespunde sdr. Metabolic, obezitatea este parte a unui sindrom genetic, deoarece anomaliile de HOB1 controlează proteine cu rol important în instalarea obezităţii şi a DZ 2, perspective în tratamentul obezităţii- teste care să evidenţieze alterarea genei HOB1 şi, implicit, riscul de obezitate şi medicamente adresate ţintit genei HOB1.

În 2000, David Barker, UK, descrie existenţa unor "perioade critice" ale dezvoltării bolilor legate de obezitate: viaţa prenatală- n.n. mic, copilăria- creşterea accelerată în greutate, adolescenţă- adipozitate, suprapondere.

Corelaţii: G mare la naştere nu se corelează cu G mare la adult dar subnutriţia la n.n. duce la adulţi obezi. Noii născuţi mici prezintă risc crescut de boli asociate obezităţii (DZ, HTA, CIC). Se consideră o reacţie de 'adaptare metabolică' cu un 'program' care include HTA, DZ, obezitate abdominală.

Creşterea rapidă în copilărie (1-8 ani) cu obezitate la pubertate duce la un adult cu obezitate abdominală şi risc crescut pentru HTA şi DZ.

Prevenţia obezităţii este o acţiune de mare importanţă şi complexă, în care trebuie antrenaţi şi factorii de decizie în politica economică, în industria alimentară, în educaţie şi în învăţământ.

Prin controlul greutăţii se ameliorează unul din cei mai frecvenţi factori de risc pentru speranţa de sănătate şi de viaţă a omului zilelor noastre.

ARE ROST SĂ TRATĂM OBEZITATEA ?

INTEROGATORIUL se va referi la:

a) forma curbei ponderale:

- continuă - semnifică un aport caloric crescut

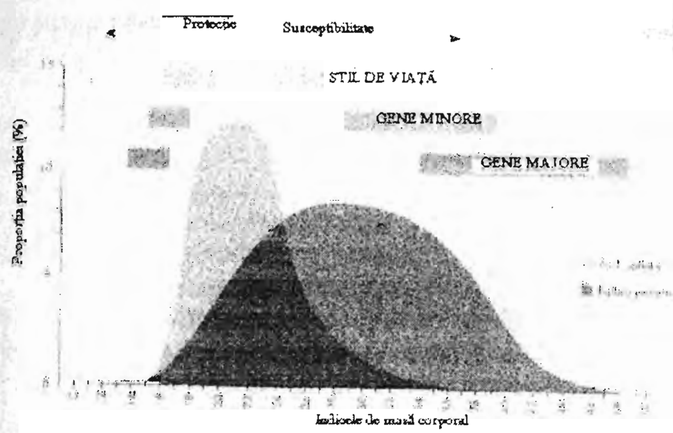


Fig. 2. Etiologia mixtă a obezităţii

- pusee de 10 - 12 kg - tulburări psihice cu bulimie

b) factori de risc şi/sau cauzali ai obezităţii:

- factorul genetic, constituţional şi familial
- sarcina şi lactaţia, pubertatea şi menopauza
- anticoncepţionale, antidepresive, glucocorticoizi, fenotiazide
- abandonarea fumatului
- sindroame genetice cu obezitate

c) aprecierea comportamentului alimentar cantitativ şi calitativ:

- compulsii alimentare
- criza bulimică
- hiperfagia prandială
- absenţa foamei şi saţietăţii înafara oricărui orar al meselor
- hiperfagia
- polifagia

RISCUL CARDIO-VASCULAR AL OBEZITĂŢII cuantifică:

- Stilul de viaţă negativ (modificabil): alimentaţie bogată în glucide concentrate, lipide saturate, săracă în fibre, fumatul, consumul de alcool peste 30g/zi, sedentarism, stress.
- Caracteristici individuale modificabile: dislipidemii, HTA, tulburări de glicoreglare, factori trombogeni.
- Caracteristici individuale nemodificabile: vârsta, sexul, istoria familială.

Evidenţierea a mai mult de doi factori de risc impune tratamentul obezităţii.

METODOLOGIA SCĂDERII PONDERALE

MANAGEMENTUL CLINIC:

- scăderea ponderală (curba de slăbire),
- menţinerea scăderii ponderale,
- prevenirea câştigului ponderal.

Programul T.E.M.E. (terapie, educaţie, monitorizare, evaluare)

Terapie: dieta hipocalorică, exerciţiul fizic, psihoterapia şi terapia comportamentală.

Educaţie specifică.

Monitorizare pe termen nelimitat.

Evaluare la interval de 1 an.

Conceptul de scădere ponderală consta in:

- atingerea greutatii de dorit - cu risc vital minim,
- scăderea ponderală cu 10% care determină beneficii certe pentru sănătate, preîntâmpină recidivele,
- se preferă scăderea ponderală în trepte, cu paliere de menţinere, concept care se referă la o durată de 2-3 ani.

SCĂDEREA PONDERALĂ

Indicaţii:

- persoane cu risc crescut, se indică scăderea G cu 10%, 5 - 10 kg

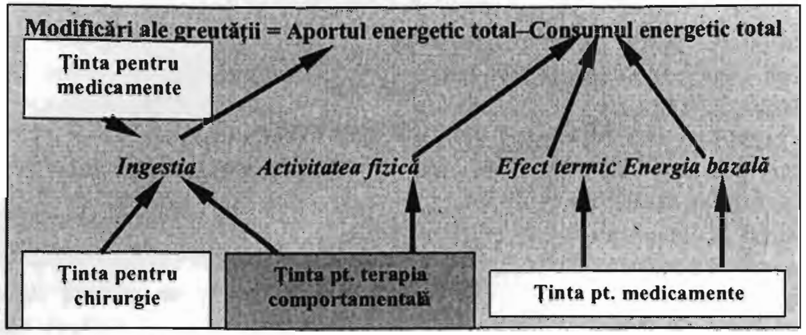

Modificări ale greutăţii = Aportul energetic total–Consumul energetic total
Ţinta pentru medicamente
Ingestia
Activitatea fizică
Efect termic
Energia bazală
Ţinta pentru chirurgie
Ţinta pt. terapia comportamentală
Ţinta pt. medicamente

Fig. 3. Tratamentul etiopatogenic al obezităţii - importanţa dietei şi a tipului comportamental

- persoane cu risc foarte crescut, 20%, 12 - 14 kg
- aspect android (T peste 94 sau 88 kg/m^2)
- comorbidităţi
- fumători si alti factori de risc cardio-vasculari.

Succesul colaborării pacientului cu medicul curant depinde în mare parte de motivaţia pe care o are obezul pentru scăderea ponderală. Cu cât motivaţia este întărită de psihoterapie corespunzătoare, cu atât se obţin rezultate mai bune.

Nu se pot trata:

- bolnavii psihici
- bolnavii cu tuberculoză, neoplazii
- diverticulite, ileita regională, colita ulceroasă
- insuficienţa renală cronică
- hepatitele cronice active cu fenomene de insuficienţă hepatică
- vârsta peste 70 ani
- normoponderalii cu adipozitate regională: gluteo-femurală, abdominală
- boala ulceroasă, control riguros al acidului uric

DIETA HIPOCALORICĂ

Este „cheia de boltă", urmărind negativarea bilanţului energetic.

- regim hipocaloric, care trebuie să acopere metabolismul bazal (1000 - 1200 kcal/zi), în 3 - 5 mese/zi
- trebuie urmat un regim de stabilizare
- trebuie să fie echilibrat nutriţional
- acceptabil social
- adecvat profesional şi uşor de realizat (ieftin)

STRATEGII

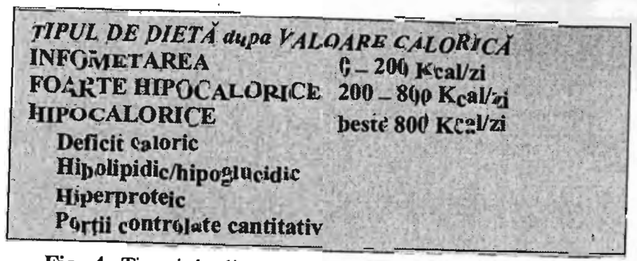
- ***scăderea ponderală în trepte***

Se utilizează un regim hipocaloric de 1000–1200 Kcal/zi cu care bolnavul trebuie să slăbească 4–5 kg/lună, continuându-se acest regim până la atingerea greutăţii dorite (se preferă greutatea anterioară, cu cea mai lungă durată). Dietă hiperproteică, hipoglucidică şi hipolipidică. Ulterior regimul se îmbogăţeşte cu 100-200 Kcal/zi la fiecare lună, observând riguros menţinerea greutăţii dorite. Nu se vor adăuga alimente interzise, se creşte aportul caloric până la 1600-1800 Kcal/zi. Nu trebuie uitat că bolnavul obez, chiar când are greutate normală, este expus genetic la îngrăşare.

- ***scăderea ponderală - menţinerea:***

A fost lansată de şcoala daneză şi se consideră mai uşor de urmat. Prima poarte a tratamentului este slăbirea "propriu-zisă" - *1-3 luni si consta in*: dieta hipocalorică, hipolipidică - hipoglucidică, exerciţiu fizic, psihoterapie, medicaţia de slăbire. În această perioadă bolnavul trebuie să slăbească *3-8 kg*.

A doua parte este perioada "de menţinere", în care bolnavul urmează o dietă moderată (1400Kcal/zi), medicaţia se suprimă, se menţine exerciţiul fizic şi psihoterapia. În această perioadă obezul trebuie să slăbească *1-2 kg/lună*, menţinându-se acest model timp de *2-6 luni*. Dacă nu se obţine scăderea ponderală dorită, se trece la regim alimentar sărac caloric de 400-800 Kcal/zi.



TIPUL DE DIETĂ după VALOARE CALORICĂ	
INFOMETAREA	0 – 200 Kcal/zi
FOARTE HIPOCALORICE	200 – 800 Kcal/zi
HIPOCALORICE	peste 800 Kcal/zi
Deficit caloric	
Hipolipidic/hipoglucidic	
Hiperproteic	
Porţii controlate cantitativ	

Fig. 4. Tipuri de dietă în funcţie de valoarea calorică

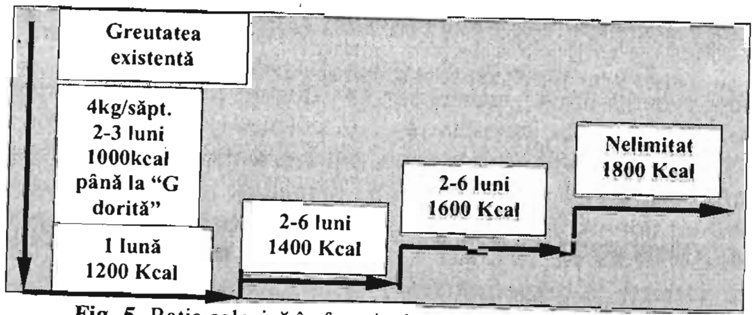

Greutatea existentă
4kg/săpt. 2-3 luni 1000kcal până la "G dorită"
1 lună 1200 Kcal
2-6 luni 1400 Kcal
2-6 luni 1600 Kcal
Nelimitat 1800 Kcal

Fig. 5. Raţia calorică în funcţie de curba scăderii ponderale

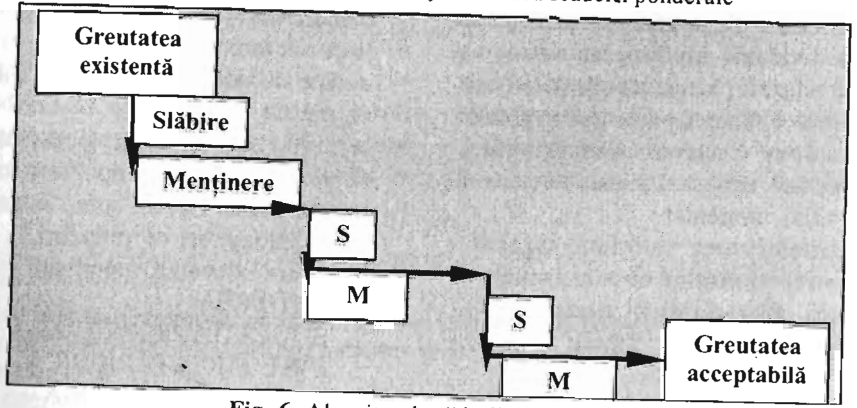

Greutatea existentă
Slăbire
Menţinere
S
M
S
M
Greutatea acceptabilă

Fig. 6. Algoritmul scăderii în greutate

EXERCIŢIUL FIZIC

Este mai util în perioada de menţinere, se asociază la dietă, protejând spolierea „masei slabe" în dietele restrictive.

- Creşte consumul energetic
- Trebuie practicat zilnic
- Întreţine masa musculară
- Previne rezistenţa insulinică
- Facilitează controlul glicemiei, lipidelor
- Previne osteoporoza, HTA
- Creşte tonusul psihic

Se recomandă sporturi neperformante, alergări, tenis, mers pe bicicletă, innot, gimnastică aerobică, aproximativ 30-60 minute, adecvat posibilităţilor bolnavului. Se asociază consum de lichide corespunzător. Este eficient numai dacă se asociază cu dieta. Ulterior se creşte gradat intensitatea efortului fizic, 20-30 minute, de la 5 la 7 zile pe săptămână.

Practic, se scade timpul de activitate sedentară: statul în picioare când se vor-

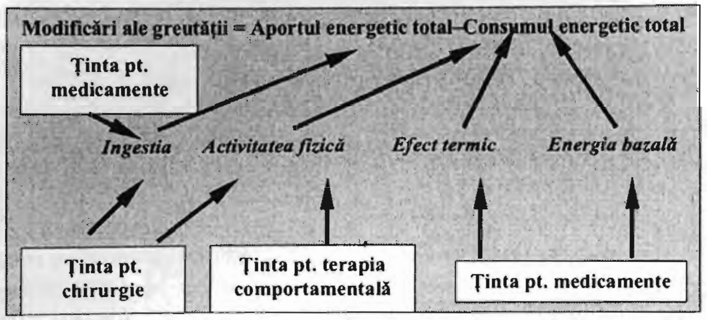

Modificări ale greutăţii = Aportul energetic total–Consumul energetic total
Ţinta pt. medicamente
Ingestia
Activitatea fizică
Efect termic
Energia bazală
Ţinta pt. chirurgie
Ţinta pt. terapia comportamentală
Ţinta pt. medicamente

Fig. 7. Tratamentul obezităţii-importanţa activităţii fizice

beşte la telefon, evitarea liftului, mersul pe jos la cumpărături. Exerciţiul fizic "la nevoie" pentru a "arde" caloriile ingerate (ex. Mers cu 3Km/h)

TERAPIA COMPORTAMENTALĂ

Realizează aderenţa la programul terapeutic. Creşte motivaţia pacientului pentru cura de slăbire. Se realizează prin psihoterapie individuală şi de grup. Asociază tehnici de relaxare, acupunctură, presopunctură si realizează managementul stres-ului. Psihanaliza este o metoda adiacenta utila.

Practic, se realizează schimbarea comportamentului alimentar:

- Automonitorizarea caloriilor ingerate
- Reducerea motivelor circumstanţiale de a mânca, managementul stress-ului
- Încetinirea ritmului de ingestie a alimentelor
- Înlocuirea mâncatului cu activitatea fizică
- *ABC (Antecedente, obiceiuri, consecinţe)*

EDUCAŢIA SPECIFICĂ

Constă în instruirea persoanei obeze asupra: pericolului reprezentat de obezitate, necesităţii scăderii G, controlului factorilor de risc si autoobservarea, automonitorizarea.

Metode:

- discuţii repetate cu pacientul (la diverse nivele)
- implicarea membrilor familiei şi anturajului
- evaluarea cunoştinţelor acumulate cu ocazia vizitelor medicale

Mijloace:

- centre de consiliere medicală, cluburi, psihanalist
- linii telefonice specializate
- nuclee de consiliere "on site", la locul de muncă
- la nivel de marketing alimentar - ex. devierea produselor tip "fast-food" de la concentrat lipidic spre "bogat în fibre", înlocuitori de prânzuri

Structura educaţiei specifice:

1. INIŢIEREA
2. EDUCAŢIA PROPRIU-ZISĂ
3. EVALUAREA PERIODICĂ
4. EDUCAŢIA CONTINUĂ

MONITORIZAREA

Urmăreşte controlul managementului clinic (primele două): controlul parametrilor antropometrici, controlul aderenţei la program, controlul factorilor de comorbiditate, ajustarea, adaptarea şi completarea prescripţiilor medicale.

TABELUL I

Aliment	Calorii	pt. 55kg/min	pt. 70kg/min	pt. 90kg/min
Plăcintă de mere	410	115	93	78
Friptură de vită	300	83	68	57
Bere	170	47	38	31
Cola	100	28	23	19

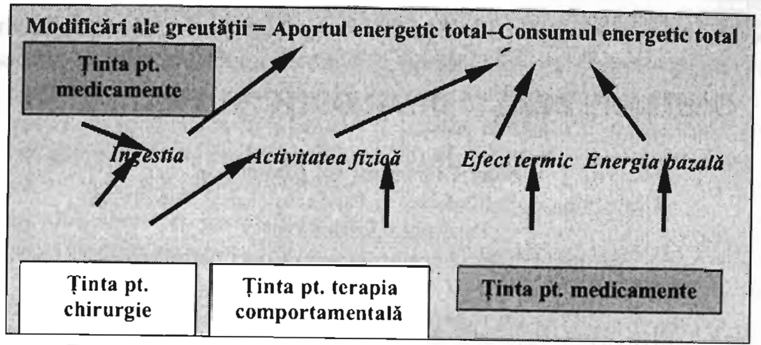

Modificări ale greutăţii = Aportul energetic total–Consumul energetic total
Ţinta pt. medicamente
Ingestia
Activitatea fizică
Efect termic
Energia bazală
Ţinta pt. chirurgie
Ţinta pt. terapia comportamentală
Ţinta pt. medicamente

Fig. 8. Tratamentul etiopatogenic al obezităţii-rolul medicaţiei

***Metode*:** control periodic (1-2 ori/lună), discutarea rezultatelor, colaborarea interdisciplinară, fişa pacientului.

EVALUAREA

La 6 luni - 1 an constă în: evaluarea clinico-biologică - starea sănătăţii si evaluarea economică, cost-beneficiu.

- *Pe termen scurt:*

1. Etapa de slăbire (3 luni):
   - scăderea G cu 10-20%, cu 1Kg/săpt., reducerea circumferinţei cu 10-20 cm
   - scăderea colesterolului cu 10%, a glicemiei cu 50%, a TG cu 30%
   - reducerea TA cu 10-20 mmHg
   - creşterea HDL-col. Cu 8%
2. Etapa de menţinere (3 luni):
   - menţinerea G
   - controlul factorilor de risc
   - menţinerea stilului de viaţă sănătos
   - asigurarea calităţii vieţii

- *Pe termen lung:*

1. Menţinerea G cel puţin 2 ani
2. Menţinerea stilului de viaţă
3. Controlul asupra tuturor factorilor de risc

BIBLIOGRAFIE

1. Hâncu N et al. Ghid pentru managementul obezităţii. J Rom Diab, Nutr, Boli Metab 2001 ; 2.
2. Bray AG. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity Handbook.* Pennsilvania: Health Care Co, 1998.
3. *** International Obesity TaskForce: www.iotf.org
4. Gill T. Economic issue in the management of obesity. *IASO Newsletter* 2001 ; 3 (2): 10-12.
5. Gravans MG. Atherosclerosis - risk factors and treatment. In: Brown WV, Braunwald E editors *Atlas of Heart Diseases.* St. Louis: Mosby, 1996, 10, 1.2-2.12.
6. Hurjui J, Petrovanu G., Coman AE, Rusu V. Unele observaţii asupra obezităţii dispensarizate timp de 3 ani: riscul diabetogen şi aterogen. A XXIII-a Sesiune stiintifica anuala a cadrelor didactice UMF Iasi, 1994, 23 (1), 34.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37: 1595-1607.
8. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995 ; 44 (4): 369-374.
9. Hâncu N., Căpâlneanu R. *Factorii de risc cardiovasculari.* Cluj Napoca: Ed. DiabMan, 1995.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

GASTROPAREZA - DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Irina Ciortescu, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

GASTROPARESIS - DIAGNOSTIC AND TRATMENT (Abstract): Gastroparesis is a disorder characterized by a delay in gastric emptying of a meal in the absence of a mechanical gastric outlet obstruction. Diagnosis of gastroparesis is based on the presence of symptoms (nausea, vomiting, postprandial abdominal fullness), excluded mechanical obstruction (endoscopy) and on objectively determined delay in gastric emptying. Gastric emptying can be assessed by scintigraphy and stable isotope breath tests. The true prevalence of gastroparesis is unknown.The aetiology of gastroparesis is diverse. In approximately one third of cases, gastroparesis is related to the presence of diabetes mellitus; one third of case is of unknown cause (idiopathic). Mild disease will respond to dietary and life style measures and prokinetics (domperidone, metoclopramide, erytromicyne). Severe disease can benefit from intrapyloric botulinum toxin injection, gastric pacing or more radical surgical interventions (partial or total gastrectomy). **Key words**: GASTROPARESIS, DIABETES MELLITUS, FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Gastropareza reprezintă incapacitatea golirii gastrice în absenţa unei obstrucţii gastrice mecanice (1). Este aşadar o insuficienţă evacuatorie gastrică fară obstacol mecanic.

Întârzierea evacuării gastrice a fost descrisă pentru prima dată la diabetici de către Boas în 1925 (2) şi studiată radilogic de către Ferroir în 1937 (3) care nota: „la examenul radiologic al stomacului la diabetic motilitatea gastrică este mai slabă decât la normal, contracţiile sunt încete, lipsite de vigurozitate şi dispar rapid". În 1958, Kassander introduce termenul de gastropareză diabetică pentru a defini condiţia, frecvent întâlnită la diabeticii vechi, de evacuare gastrică întârziată (4).

Gastropareza are o evoluţie îndelungată în timp, iniţial asimptomatică, descoperită doar prin măsurarea timpului de evacuare gastrică, de aceea unii autori preferă termenul de *întârziere evacuatorie gastrică* pentru stadiile incipiente, puţin simptomatice şi de *gastropareză* pentru stadiile avansate, cu simptome severe care duc la imposibilitatea de alimentare a bolnavului cu denutriţie şi casexie (5). Am sugera o analogie cu ceea ce se întâmplă în acalazia cardiei unde de asemenea există o perioadă lungă de timp de evoluţie puţin simptomatică, subdiagnosticată de rutină, dar cu evoluţie ireversibilă în timp spre disfagie totală.

Gastropareza este aşadar un diagnostic sugerat clinic şi confirmat prin excluderea obstacolului mecanic, de preferat prin examen endoscopic digestiv superior.

PREVALENŢA

Prevalenţa reală a gastroparezei rămâne necunoscută. Se admite că peste 4% din populaţia generală are simptome de gastropareză (6). În cadrul diabeticilor 5-12% dintre pacienţi au simptome datorate evacuării gastrice întârziate, deşi studiile de evacuare gastrică la diabetici demonstrează o evacuare gastrică întârziată la 30-50% dintre aceştia (7). În dispepsia funcţională 24-40% dintre pacienţi au o evacuare gastrică întârziată (8,9,10,11). Prevalenţa gastroparezei este mai mare la femei decât la bărbaţi, din motive necunoscute (12).

ETIOLOGIE

Etilogia gastroparezei este multiplă, există cauze reversibile, corectabile şi cauze ireversibile. Astfel, putem vorbi de o gastropareză acută, reversibilă şi de o gastropareză cronică de cauză cunoscută sau idiopatică (13).

Condiţiile cele mai frecvente care duc la o gastropareză acută sunt: hiperglicemia (atât la pacientul diabetic cât şi la nondiabetic), tulburările metabolice (uremia), diselectrolitemiile (hipokaliemia), acidoza, infecţiile acute gastrice (virale, bacteriene, fungice), unele droguri etc. Corectarea şi îndepărtarea acestor factori vor duce la normalizarea evacuării gastrice. Prin urmare, în faţa unui pacient cu gastropareză este necesară excluderea factorilor reversibili şi corectarea lor.

Cauzele gastroparezei cronice sunt reprezentate de:

- diabetul zaharat de tip I şi II, responsabil pentru 1/3 din cazurile de gastropareză;
- vagotomia postchirurgicală şi chirurgia gastrică, tulburările neurologice (boala Parkinson etc), bolile de sistem (lupusul sistemic, sclerodermia, amiloidoza etc.), hipotiroidia, inflamaţiile tractului gastrointestinal (boala Crohn, HIV) toate responsabile de 1/3 din cazurile de gastropareză (14,15,16,17,18,19,20,21). Infecţia cronică cu Helicobacter pylori nu pare să influenţeze evacuarea gastrică (22). Un studiu recent sugerează că eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori se asociază cu încetinirea evacuării gastrice (23);
- idiopatică - la 1/3 din cazurile de gastropareză cauza este necunoscută. Se pune problema dacă dispepsia funcţională tip A (sindromul de distres postprandial, după criteriile Roma III) nu corespunde cu gastropareza idiopatică aceste două entităţi având similitudine de simptome şi semne (1,24).

FIZIOPATOLOGIE

Gastropareza reprezintă întârzierea până la lipsa evacuării gastrice în absenţa unui obstacol mecanic. La fel ca întreg tractul digestiv, activitatea motorie gastrică este modulată de factori nervoşi extrinseci şi autonomi, umorali şi metabolici. De asemenea, evacuarea gastrică este influnţată şi de factori externi reprezentaţi de compoziţia prânzului (5). Astfel, alimentele solide, lichidele cu valoare nutritivă şi lichidele noncalorice au un timp de evacuare diferit. Evacuarea solidelor se caracterizează printr-o fază iniţială de întârziere care precede începerea evacuării, urmată de o fază lineară. În contrast, lichidele fără valoare nutritivă se evacuează total, după un pattern mono-exponenţial. Lichidele cu valoare nutritivă se evacuează cu o rată de 2 kcal/min, după o fază iniţială rapidă, mecanism ce este reglat prin feedback negativ de receptori din intestinul subţire (25,26). Suplimentarea cu glucoză a prânzului la indivizii sănătoşi este urmată de accelerarea golirii gastrice a glucozei (27), iar postul pe termen scurt încetineşte golirea gastrică (28). Dintre alimentele solide cel mai greu se evacuează grăsimile şi fibrele.

Inervaţia extrinsecă gastrică este reprezentată de sistemul simpatic şi parasimpatic (nervul vag). Afectarea nervului vag (vagotomie, neuropatie vegetativă diabetică etc.) poate duce la gastropareză. Cu toate acestea, la pacienţii diabetici nu s-a demonstrat o corelaţie clară între neuropatia vegetativă (evidenţiată prin reflexele cardiovasculare) şi prevalenţa gastroparezei (29,30), ceea ce înseamnă că şi alţi factori sunt implicaţi în gastropareză. La modelele animale cu diabet s-au descris modificări morfologice în sistemul nervos autonom şi plexul mienteric, reprezentate de reducerea mielinizării în axonii vagosimpatici şi în reducerea numărului de celule interstiţiale Cajal (31,32). Oxidul nitric (NO) este mediatorul cheie în reglarea motilitaţii gastrointestinale (33), la om inhibarea NO-sintetazei neuronale accelerează evacuarea gastrică (34,35). Hiperglicemia marcată (glicemia >15mmol/L) afectează motilitatea întregului tract gastrointestinal (esofag, stomac, intestin, veziculă biliară, colon) la individul sănătos şi la diabetic (36), cu încetinirea evacuării gastrice pentru solide şi lichide nutritive. Modificarea glicemiei postprandial influenţează golirea gastrică atât la subiecţii sănătoşi cât şi la diabetici: evacuarea gastrică a solidelor şi lichidelor nutritive este încetinită la o glicemie de 8 mmol/L faţă de 4 mmol/L (37,38,39). Hiperglicemia încetineşte evacuarea gastrică printr-o supresie vagală tranzitorie, fapt demonstrat la subiecţii sănătoşi la care, în condiţii de hiperglicemie, se constată o reducere a frecvenţei cardiace la trecerea din clino în ortostatism (40). Mediatorii responsabili de o activitate electrică gastrică anormală ca răspuns la hiperglicemie sunt prostaglandinele (41).

Mecanismul evacuării gastrice

Stomacul, ca întreg tubul digestiv, se caracterizează printr-o activitate electrică şi motorie permanentă, chiar şi în afara meselor, care asigură un clerance digestiv. Inervaţia tubului digestiv este mixtă, vegetativă, reprezentată de simpatic şi nervul vag şi autonomă, reprezentată de plexurile mienterice. La nivelul marii curburi gastrice există un pacemaker, care descarcă cu o frecvenţă de 3 cicli/min, şi care controlează activitatea motorie a antrului gastric (undele lente) (42). Conducerea undelor lente de la pacemaker la antrumul gastric se face prin intermediul celulelor interstiţiale Cajal. Activitatea motorie antrală în condiţii de post este ciclică şi se numeşte complexul motor migrator (MMC). MMC durează 100 minute şi are trei faze: faza 1 (40minute) de repaus motor, faza 2 (50 minute) caracterizată prin contacţii neregulate şi faza 3 (5-10 minute) în care apar contracţii regulate, de amplitudine mare cu o frecvenţă de 3/min. În cursul fazei 2 şi 3 reziduurile nedigerate sunt evacuate din stomac în intestinul subţire (43).

Evacuarea prânzului solid din stomac presupune următoarele secvenţe:

- Relaxarea fundusului gastric, concomitent cu relaxarea sfincterului esofagian inferior, declanşată de deglutiţie, şi mediată vagal. Se produce astfel o creştere a volumului gastric fără creşterea presiunii intragastrice (acomodare gastrică) ceea ce face ca alimentele „să nu curgă" în antrum, să stagneze în fundus pentru a se amesteca cu sucul gastric şi pepsina („sterilizare", începerea digestiei) (44,45). Relaxarea fundică este indusă şi de distensia antrală (reflex gastro-gastric) precum şi de distensia duodenală şi colonică (reflex duodeno-gastric, respectiv colo-gastric) pentru a asigura o evacuare lentă, fracţionată a stomacului necesară unei digestii optime şi menţinerii unei presiuni normale în tractul digestiv (45). Lipsa de „acomodare gastrică" este implicată în apariţia refluxului gastro-esofagian şi gastropareză (46,47,48).
- Alimentele solide trec apoi în antrum,unde, sub acţiunea contracţiilor tonice sunt „mărunţite" în particule mai mici de 1mm şi evacuate apoi fracţionat, transpiloric, în duoden. Această evacuare fracţionată, în particule mici a alimentelor din stomac în duoden face posibilă utilizarea la maxim a hranei care reprezintă singurul „combustibil" al organismului.

Evacuarea lichidelor se face linear, fără „stagnarea" lor în fundus.

În gastropareză apar modificări în faza de relaxare fundică, în contracţiile antrale (hipomotilitate antrală postprandială, propagarea anormală a contracţiilor antroduodenale), spasm piloric precum şi MMC anormale (49). Studiile de motilitate antro-piloro-duodenală sugerează că hipomotilitatea caracterizată prin unde cu amplitudine joasă apare în miopatii, iar cea caracterizată prin contracţii neregulate şi cu o propagare anormală apare în neuropatii (49,50).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul în gastropareză este sugerat de simptome şi confirmat de excluderea unui obstacol mecanic şi de măsurarea timpului de evacuare gastrică.

Simptomatologie

Simptomele sugestive pentru gastropareză sunt: greaţa, vărsăturile, distensia abdominală postprandială, saţietatea precoce (51). Vărsăturile postprandiale tardive sunt înalt sugestive pentru gastropareză. Gravitatea simptomelor depinde pe de o parte de stadiul de evoluţie al gastroparezei şi pe de altă parte de particularităţile individuale. Există pacienţi puţin simptomatici dar cu o evacuare gastrică întârziată (studii efectuate la diabetic) şi pacienţi simptomatici dar cu un timp de evacuare gastrică normal (52,53).

Confirmarea gastroparezei în prezenţa simptomelor se face prin excluderea unui obstacol mecanic prin endoscopie digestivă superioară. Echografia abdominală superioară exclude patologia biliară şi leziunile pancreasului.

Este foarte important apoi de stabilit cauza gastroparezei pentru a corecta factorii reversibili (hiperglicemia, uremia, diselectrolitemia, hipotiroidia, accidentul vascular cerebral, infecţiile acute etc.) sau trata afecţiunile care dau gastropareză cronică (diabetul zaharat, insufucienţa renală cronică, boala Parkinson, scleroza multiplă, lupusul sistemic, amiloidoza etc.). La o treime din pacienţii cu gastropareză nu se decelează cauza, aceştia intrând în categoria gastroparezei idiopatice (similară cu dispepsia funcţională).

Măsurarea timpului de evacuare gastrică

Prin măsurarea timpului de evacuare gastrică se demonstrează legătura simptomelor cu modificarea golirii gastrice. Dificultăţile tehnice sunt legate de dependenţa evacuării gastrice de compoziţia prânzului solid sau lichid, ceea ce presupune utilizare unui prânz standard, asigurarea euglicemiei pe parcursul investigaţiei la pacientul diabetic (hiperglicemia încetineşte evacuarea gastrică).

Scintigrafia

Există mai multe metode de măsurare a evacuării gastrice, scintigrafia rămânând deocamdată gold-standard-ul (1), deşi nu îndeplineşte cerinţele unei metode ideale (presupune iradierea pacientului, utilizarea unei aparaturi scumpe, existenţa unei încăperi speciale, educarea unor specialişti, imposibilitatea de repetare frecventă). Obţinerea unor rezultate fidele implică urmărirea evacuării gastrice cel puţin 4h după ingestia prânzului (54), timpul de înjumătăţire gastrică putând da date eronate.

Rezultatele unui studiu efectuat pe 123 voluntari definesc gastropareza prin retenţia gastrică >60% la 2 ore şi >10% la 4 ore (54).

Testul respirator cu ^{13}C

Este o metodă neinvazivă, uşor de efectuat, repetitivă, ce utilizează ^{13}C-acid octanoic pentru măsurarea evacuării solidelor şi ^{13}C-acetat de sodiu pentru măsurarea evacuării lichidelor. Trasorul cu ^{13}C amestecat cu prânzul este absorbit rapid din duoden, transportat la ficat unde este oxidat la ^{13}CO2 eliminat pe cale respiratorie. Creşterea ^{13}CO2 în aerul expirat depinde de evacuarea gastrică (se colectează probe respiratorii înainte şi la 15 minute de la ingestie în primele 2 ore şi apoi la 30 minute în următoarele 2 ore). Metoda a fost validată faţă de scintigrafie, atât la sănătoşi cât şi la bolnavi (55,56).

Echografia gastrică

Metoda presupune măsurarea ariei antrale după administrarea unui prânz standard. Depinde foarte mult de experienţa examinatorului şi necesită standardizare (57).

Rezonanţa magnetică (MRI)

Metoda are avantajul că poate măsura concomitent atât evacuarea gastrică cât şi motilitatea şi distribuţia intragastrică a prânzului (58); este însă o metodă scumpă, utilizată încă doar în cercetare.

MRI şi ecografia sunt două metode neinvazive care au avantajul că pe lângă determinarea timpului de evacuare gastrică pot da relaţii asupra mecanismelor implicate în evacuarea gastrică: acomodarea, contracţiile antrale, distribuţia prânzului (59,60,61).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. COMPLICAŢII

Diagnosticul diferenţial se face cu alte patologii ce dau simptome de etaj abdominal superior: colecistopatii, afectarea pancreasului, etc.

Evoluţia gastroparezei acute este reversibilă prin corectarea factorilor implicaţi. Gastropareza cronică din bolile de sistem depinde de evoluţia acestora. În diabetul zaharat gastropateza poate avea o evoluţie lentă, ireversibilă spre stadiul final invalidant, cu incapacitate de alimentare. Gastropareza idiopatică îmbracă rar forma severă.

Complicaţiile sunt reprezeentate de dezechilibre hidroelectrolitice, acido-bazic, denutriţie şi caşexie.

TRATAMENT

Scopul tratamentului este de a reduce simptomele, de a menţine un status nutriţional optim. Se recurge la regim igienico-dietetic şi modificarea stilului de viaţă, tratament medicamentos, endoscopic, chirurgical.

Regimul dietetic şi modificarea stilului de viaţă

Reprezintă măsuri obligatorii şi importante în tratamentul gastroparezei, uneori fiind singurul tratament. De multe ori se apelează la un dietetician. Se recomandă astfel (62,63,64):

- reducerea alimentelor grase, care au o evacuare gastrică întârziată;
- administrarea de prânzuri mici şi repetate;
- menţinerea unei poziţii ridicate în timpul şi după masă;
- evitarea fibrelor nedigerabile;
- întreruperea fumatului;
- utilizarea de suplimente nutritive şi vitamine când este nevoie;
- nutriţie enterală în cazul unei scăderi ponderale severe (tub nazo-duodenal).

Tratamentul medicamentos

Se recomandă utilizarea prokineticelor: metoclopramida şi domperidonul, eritromicina.

Metacoclopramida şi domperidonul sunt antagonişti ai receptorului D2 dopaminergic. Metoclopramidul a fost utilizat în tratamentul gastroparezei încă din anii 1970, având efect atât prokinetic cât şi antiemetic prin blocarea centrului vomei - trece bariera hematoencefalică, având efecte pe sistemul nervos central (sindrom extrapiramidal, distonie acută, ataxie, nelinişte, somnolenţă). Domperidonul nu trece bariera hematoencefalică, deci nu are efectele adverse ale metoclopramidei, dar nu are nici efect antiemetic. Ambele medicamente produc hiperprolactinemie (65,66).

Eritromicina este un agonist al motilinei şi induce faza 3 a MMC, cu stimularea golirii gastrice prin creşterea contracţiilor antrale şi reducerea volumului fundic atât la sănătoşi cât şi la bolnavi (67,68). Administrată intravenos asigură o evacuare rapidă a stomacului ceea ce o face foarte utilă pentru golirea stomacului de sânge şi cheaguri la pacienţii cu hemoragie digestivă superioară înaintea efectuării endoscopiei digestive.

În gastropareză se utilizează în administrare orală, fie sub formă de tablete, dar mai ales sub formă lichidă uşor evacuată din stomac. Din păcate, utilizarea pe termen lung este limitată din cauza efectului antibacterian, cu apariţia dismicrobismului. Într-un studiu recent, Arts et al. (31) demonstrează efectul eritromicinei de stimulare a evacuării gastrice, limitat însă de apariţia meteorismului.

Tratamentul endoscopic

Pornind de la observaţiile lui Mearin (69) care arată o creştere a prevalenţei spasmului piloric la pacienţii diabetici, Ezzedine (70) propune injectarea intrapilorică de toxină botulinică la paceinţii cu gastropareză diabetică severă. Ulterior au fost efectuate mai multe studii de către Lacy, Miller, Arts şi colaboratorii cu rezultate încurajatoare. Bromer şi colaboratorii (71) într-un studiu retrospectiv pe 63 pacienţi cu gastropareză refractară la care s-a injectat toxină botulinică transpiloric arată o rată de răspuns de 43% la 2 luni.

Pacienţii cu gastropareză severă şi caşexie beneficiază de nutriţie enterală prin plasarea endoscopică a unui tub nazo-duodenal.

Stimularea gastrică electrică

Presupune implantarea în stratul muscular neted al peretelui gastric a unor electrozi, prin laparatomie sau laparoscopie. Electrozii sunt conectaţi la un dispozitiv plasat subcutan, programat să stimuleze musculatura netedă gastrică (72), cu o frecvenţă de 3 contracţii/minut, cu un efect dovedit clinic de reducere a simptomelor (în special greaţa şi vărsăturile), de reducere a spitalizărilor şi de creştere a calităţii vieţii la pacienţii cu gastropareză refractară (73).

Tratamentul chirurgical

Este rezervat formelor severe, refractare, şi constă în gastrectomie subtotală sau totală.

CONCLUZII

Gastropareza reprezintă o insuficienţă evacuatorie gastrică fără obstacol. Diagnosticul este sugerat de simptome (greaţa, vărsături, saţietate precoce) şi confirmat prin excluderea endoscopică a unui obstacol şi demonstrarea prin metode imagistice a unei evacuări gastrice întârziate.

Cauzele gastroparezei pot fi reversibile, uşor corectabile (hiperglicemia, uremia, diselectrolitemia) sau ireversibile. O treime din pacienţii cu gastropareză au diabet zaharat tip 1 sau 2, o treime au afecţiuni cronice neurologice, metabolice, de sistem iar la o treime etiologia rămâne neprecizată (gastropareza idiopatică). Gastropareza idiopatică are similitudine de simptome şi semne cu dispepsia funcţională tip A (postprandial distress syndrome după criteriile Roma III).

Metodele neinvazive de măsurare a golirii gastrice, şi în special testul respirator cu ^{13}C, tind să înlocuiască scintigrafia considerată încă metoda gold standard. Evoluţia gastroparezei este ireversibilă în timp, putând ajunge la intoleranţă digestivă totală cu denutriţie severă. Regimul dietetic şi modificarea stilului de viaţă reprezintă de multe ori singurul tratament în formele uşoare, fiind obligatorii şi în formele moderate; în formele severe se apelează la nutriţia enterală pe tub nazo-duodenal. Prokineticele sunt limitate pe termen lung de efectele secundare.

Gastropareza severă poate beneficia de tratament cu toxină botulinică (formele de gastropareză diabetică cu pilorospasm), stimulare electrică sau tratament chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1. Haans J.J.L, Masclee A.A.M. Review article: the diagnosis and management of gastroparesis. *Alim Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl 2): 37-46.
2. Boas I. *Disease of the Stomach*. 9th ed. Leipzig: Georg Thieme, 1925.

3. Ferroir J. *The Diabetic Stomach*. Thesis in Medicine, Paris, France, 1937.
4. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics : gastroparesis diabeticorum. *Ann Intern Med* 1958 ; 48 : 797-812.
5. Horowitz M, Donovan DO, Jones KL et al. Gastric emptying in diabetes : clinical significance and tretment. *Diabetic medicine* 2002 ; 19 : 177-194.
6. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T et al. Treatment of gastroparesis : a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006 ; 18 : 263-283.
7. Jones KL, Russo A, Stevens JE et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1264-1269.
8. Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C et al. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease : reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 2004 ; 327 : 1-4.
9. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : 1685-1694.
10. Quigley EM. Review article : gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 (suppl.7) : 56-60.
11. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia : a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 2028-2033.
12. Jones KL, Russo A, Stevens JE et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1264-1269.
13. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I et al. Demography, clinical characteristics, phychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 2398-2404.
14. Hunter RJ, Metz Dc, Morris JB, Rothstein RD. Gastroparesis : a potential pitfall of laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 2617-2618.
15. Kozarek RA, Low DE, Raltz SL. Complications associated with laparoscopic antireflux surgery : one multispeciality clinic s experience. *Gastrointest Endosc* 1997 ; 46 : 527-531.
16. Sodhi SS, Guo JP, Maurer AH et al. Gastroparesis after combined heart and lung transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2002 ; 34 : 34-39.
17. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson s disease. *Clin Neurosci* 1998 ; 5 : 136-146.
18. Goetze O, Nikodem AB, Wiezcorek et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson s disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006 ; 18 : 369-375.
19. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A et al. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterol* 1987 ; 93 : 311-315.
20. Marie I, Levesque H, Ducrotte P et al. gastric involvement in systemic sclerosis : a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 77-83.
21. Kristinsson JO, Hopman WP, Oyen WJ, Drenth JP. Gastroparesis in patients with inactive Crohn s disease : a case series. *BMC Gastroenterol* 2007 ; 7 : 11.
22. Caballero- Plasencia AM, Muros-Navarro MC, Martin-Ruiz JC et al. Gastroparesis of digestible and indigestible solids in patients with insulin-dependent diabetes mellitus or functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39 : 1409-1415.
23. de Luis D, Cordero JM, Caballero C et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 ; 52 : 1-9.
24. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastrodudenal disorders. *Gastroenterol* 2006 ; 130 : 1466-79.
25. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric empzing by glucose depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : G404-411.
26. Horowitz M, Edelbroek M, Wishart JM, Straathof. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologya* 1993, 36 : 857-862.
27. Horowitz M, Cunningham KM, et al. The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying of glucose and fructose and oral glucose tolerance in normal subjects. *Diabetologya* 1996 ; 39 : 481-486.

28. Corvilain B, Abramowicz M, Fery F et al. Effect of short-time starvation on gastric emptying in humans : relationship to oral glucose tolerance. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : G512-517.
29. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 448-452.
30. Merio R, Festa A, Bergmann h et al. slow gastric emptying in type 1 diabetes : relation to autonomic and peripheral neurophaty, blood glucose and glycemic control. *Diabetes Care* 1997 ; 39 : 823-830.
31. Belai A, Calcutt NA, Carrington Al et al. Enteric neuripeptides in streptozocin-diabetic rats ; effects of insulin and aldose reductase inhibition. *J Auton Nerv Syst* 1996 ; 58 : 163-169.
32. Ordog T, Takayama I et al. Remodelling of networks of interstitial cells of Cajal in a marine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1731-1739.
33. Russo A, Frase R, Adachi K et al. Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans. *Gut* 1999 ; 44 : 72-76.
34. Konturek JW, Fischer H, Gromotka PM et. al. Endogenous nitric oxide in the regulation of gastric secretory and motor activity in humans. *Alim Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 1683-1691.
35. Sun WM, Doran S, Jones K et al. Effects of nitroglycerin on liquid gastric empying and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : G1173-1178.
36. Rayner CK, samsom M, Jones Kl et. al. Relationships between upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control (review). *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 371-381.
37. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M et all. Physiologycal hyperglycaemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 60-66.
38. Andrews JM, Rayner CK, Doran S et al. Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during antroduodenal lipid infusion. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : G797-804.
39. Jones KL, Kong MF, Berry MK et al. The effect of erythromycin on gastric emptying is modified by physiological changes in the blood glucose concentration. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2074-2079.
40. Yeap B, Russo A, Fraser RJ et al. Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 880-882.
41. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G et al. Mediation of hyperglycaemia evoked gastric slow wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterol* 1995 ; 108 : 727-736.
42. Hebbard GS. Physiology and pathophysiology of gastric emptying. *Gastroenterol Int* 1998 ; 11 : 150-160.
43. Sun WM, Hebbard GS, Malbert CH et al. Spatial patterns of fasting and fed antropyloric pressure waves in humans. *J Physiol* (Lond) 1997 ; 503 : 455-462.
44. E.M.M.Quigley. Review article. Gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 (Suppl.7) ; 56-60.
45. Quigley EM. Gastric motor and sensory function and motor disorders of the stomach. In : *Gastrointestinal and Liver Disease*. vol 1. 7th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 2002, 691-713.
46. Penagini R, Hebbard G et al. Motor functions of the proximal stomach and visceral perception in gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1998 ; 42 : 251-257.
47. Vu MK, Straathof JW, van der Schaar PJ et al. Motor and sensory function of the proximal stomach in reflux disease and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1481-149.
48. Pellegrini Ca. Delayed gastric emptying in patients with abnormal gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 147-148.
49. Bouras EP, Scolapio JS. Gastric motility disorders : management that optimizes nutritional status. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38 : 549-57.
50. Stanghellini V, Cogliandro RF et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction : manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007 ; 19 : 440-452.
51. Parkman HP, hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological association medical position statement : diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : 1589-1591.

52. Horowitz M, Madox Af et al. Relatioship between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1991 ; 18 :229-234.
53. Karamanolis G, Caenepeel P et al. Determinants of symptom patern in idiopathic severely delayed gastric emptying : gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction ? *Gut* 2007 ; 56 : 29-36.
54. Tougas G, Eaker EY, Abell TL et. al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal : establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1456-1462.
55. Delbende B, Perri F, Couturier O et al. The ^{13}C -octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 85-91.
56. Arts J, Caenepeel P et al. Influence of erythromycine on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsya with delayed gastric emptying. *Gut* 2005 ; 54 : 455-460.
57. Gilja OH, hausken T et al. Gastric emptying measured by ultrasonography. *World J Gastroenterol* 1999 ; 5 : 93-94.
58. Feinle C, Kunz P, Boesiger P et al. Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans. *Gut* 1999 ; 44 : 106-111.
59. Marciani L, Gowland Pa, Spiller RC, et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 ; 280 :G 1227-1233.
60. Kunz P, Feinle-Bisset C, Faas H et al. Effect of ingestion order of the fat component of a solid meal on intragastric fat distribution and gastric emptying assessed by MRI. *J Magn Reson Imaging* 2005 ; 21 : 383-388.
61. Treier R, Steingoetter A, Weishaupt D et al. Gastric moror function and emptying in the right decubitus and seated body position as assessed by magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006 ; 23 : 331-338.
62. Karamanolis G, Tack J. Nutrition and motility disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2006 ; 20 : 485-505.
63. Abell TL, Malinowski S, Minocha A. Nutrition aspects of gastroparesis and therapies for drug-refractory patients. *Nutr Clin Pract* 2006 ; 21 : 23-33.
64. Parissh CR. Nutrition concerns for the patient with gastroparesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007 ; 9 : 295-302.
65. Brownlee M, Kroopf SS. Letter : metoclopramide for gastroparesis diabeticorum. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 1257-1258.
66. Ahmad N, Keith-Ferris J et al. Making a case for domperidone in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2006 ; 6 : 571-576.
67. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1028-1031.
68. Kendall BJ, Chakravarti A, Kendall E et al. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis. *Alim Pharmacol Ther* 1997 ; 11 : 381-385.
69. Mearin F, Camilleri M, Malageladal JR. Pyloric dysfunction in diabetics with reccurent nausea and vomiting. *Gast Roenterol* 1986 ; 90 : 1919-1925.
70. Ezzedine D, Jit R et al. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55 : 920-923.
71. Bromer MQ, Freidenberg R, Miller LS, et al. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 61 : 833-839.
72. Gourcerol G, Leblanc I, Leroi AM et al. gastric electrical stimulation in medically refractory nausea and vomiting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 29-35.
73. Abell T, McCallum R, Hocking M et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterol* 2003 ; 125 :421-428.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

METODE ALTERNATIVE LA TRANSFUZIA DE SÂNGE ALOGEN

Daniela Cernea[1], Alice Vlădoianu[1], Maria Stoica[1], M. Novac[1], Cristina Berteanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de ATI
Spitalul Universitar Bagdazar-Arseni Bucureşti
2. Clinica ATI

ALTERNATIVES TO ALLOGENOUS BLOOD TRANSFUSION (Abstract) : Blood transfusion is usually meant to lower morbidity and mortality rates. Allogenous blood transfusion implies certain risks that can be avoided by autologous blood transfusions techniques including : preoperatory autologous blood donation, acute normovolemic hemodilution, intraoperatory and postoperatory blood salvage. Preoperatory blood donation and acute normovolemic hemodilution are used for planned interventions with an estimated blood loss higher than 20% of blood volume. These methods imply *Erythropoietin* and iron treatment. Intraoperatory and postoperatory blood salvage is performed by personnel trained in blood donation, handling and storage. Autologous blood transfusions are used for certain surgical procedures that commonly require transfusions : orthopedic surgery, radical prostatectomy, cardiovascular surgery, organ transplantation. An alternative to allogenous blood transfusion is the use of artificial oxygen transporters : human or animal hemoglobin solutions or pefluorocarbonate solutions. These solutions do not require cross reactions, do not carry diseases and are generally well tolerated and easily stored in the operating room, ambulance and other transport means. They have however a slight degree of toxicity. **Key words** : TRANSFUSION, AUTOLOGOUS BLOOD DONATION, OXYGEN TRANSPORTERS

Transfuzia de sânge alogen este, adesea, asociată cu unele riscuri pentru primitor, cum ar fi asocierea cu unele infecţii virale sau bacteriene, dar şi cu unele accidente imunologice. Diferite studii au arătat reducerea morbidităţii şi a mortalităţii prin regim restrictiv al transfuziilor cu sânge alogen.

Donarea de sânge autolog a fost un concept vechi, dar puţin utilizat până în perioada apariţiei epidemiei de SIDA ce a determinat atât pacientul, cât şi medicul să aibă o reticenţă pentru transfuzia de sânge alogen (1).

Evitarea unei transfuzii cu sânge alogen în timpul unei intervenţii chirurgicale sau în perioada postoperatorie se poate obţine prin unele practici simple efectuate de chirurg şi anestezist. În acest sens, se va preveni şi opri o sângerare abundentă prin hemostază chirurgicală imediată, utilizarea de agenţi hemostatici, reducerea pierderii de sânge generate de recoltări repetate pentru analize, optimizarea funcţiei cardiace şi respiratorii prin administrarea de oxigen şi de lichide care vor îmbunătăţi perfuzia tisulară ; utilizarea de agenţi vasoactivi ; scăderea consumului de oxigen printr-o anestezie şi analgezie optimă ; combaterea anemiei prin administrare de eritropoietină sau fier ; menţinerea normovolemiei la pacienţii anemici prin administrarea de lichide, concomitent cu controlul hemostazei (2).

Evitarea transfuziei de sânge alogen reprezintă o metodă simplă şi eficientă pentru reducerea unor complicaţii post transfuzionale. În acest sens, s-a practicat utilizarea transfuziei de sânge autolog în USA, în anii 1980, când s-au tansfuzat cca 6% unităţi de sânge, pentru ca apoi să se scadă utilizarea datorită costului ridicat comparativ cu utilizarea se sânge heterolog, dar şi datorită faptului că o parte din aceste unităţi nu erau utilizate (3).

Pentru reducerea sau evitarea unei transfuzii de sânge alogen sunt propuse mai multe modalităţi: reducerea indicaţiilor pentru transfuzii; promovarea unei tehnici chirurgicale cu anestezie generală; utilizarea unor substanţe farmacologice pentru reducerea pierderilor de sânge; stimularea măduvei osoase; creşterea donării de sânge autolog; componentele sângelui să fie obţinute de la un singur donator (4,5).

Alternative la transfuzia de sânge alogen pot fi: 1) utilizarea de sânge autolog; 2) hemodiluţia acută normovolemică; 3) utilizarea de transportori artificiali de oxigen.

MODALITĂŢI DE UTILIZARE A SÂNGELUI AUTOLOG

Donarea de sânge autolog preoperator

Un pacient poate să doneze sânge pentru uz personal după un plan bine stabilit preoperator. Acest procedeu se utilizează, în special, în intervenţiile chirurgicale planificate. Opţiunea se face de către operator în colaborare cu medicul anestezist. Sângele autolog este colectat numai pentru anumite intervenţii chirurgicale: ortopedia extinsă, prostatectomii radicale, chirurgia vasculară, operaţii pe cord deschis. În ceea ce priveşte femeia gravidă, ea poate dona sânge, dar acesta nu este un procedeu de rutină (6).

Înainte de intervenţie se va estima ca pierderea de sânge intraoperator să fie de aproximativ 500-1000 ml sânge, se vor compara costurile sângelui autolog cu cele ale sângelui heterolog.

Contraindicaţiile donării de sânge autolog sunt unele boli cardiovasculare severe, nivelul de hemoglobină al pacientului să nu fie sub valoarea de 11g%.

Donarea de sânge autolog se practică cu 72 de ore înainte de intervenţia chirurgicală planificată, dar este de preferat să se realizeze cu 4-6 săptămâni înainte de operaţie. Administrarea de fier oral şi/sau eritropoietină este recomandată pentru a facilita eritropoieza donatorului.

Colectarea de sânge autolog, ca tehnică şi teste utilizate, este similară cu cea efectuată pentru sângele heterolog cu recomandarea de a se evita unele greşeli în ceea ce priveşte stocarea şi manipularea unităţilor donate. Se recoltează 4 unităţi de sânge, în perioada care precede intervenţia chirurgicală.

Complicaţiile unei transfuzii cu sânge autolog se cifrează la 1/15.000-1/50.000 unităţi transfuzate şi se datorează unor tehnici defectuoase de recoltare, stocare şi administrare (7,8).

Salvarea sângelui intraoperator

Este metoda prin care se poate returna pacientului sângele extras din plaga operatorie sau în cazul circulaţiei extracorporeale. Este o metodă de reciclare a sângelui pierdut în timpul unei intervenţii chirurgicale. Acest procedeu necesită o colaborare între chirurg, anestezist şi personalul familiarizat cu recoltarea şi colectarea sângelui, datorită complexităţii procedurii. Procedeul constă în aspirarea sângelui printr-o tubulatură heparinizată şi colectarea în recipiente speciale. Hematiile sunt separate prin hemoconcentraţie şi centrifugate în soluţie de ser fiziologic 1-2 litri, pentru a se elimina fibrina, resturile celulare, microagregatele formate, grăsimea şi heparina. Hematocritul, în aceste unităţi de 250ml, este de 55-80%. Aceste unităţi pot fi transfuzate pacientului imediat ce au fost recoltate. Hematiile astfel obţinute sunt cel puţin egale, dacă nu superioare hematiilor din unităţile de sânge stocate în bancă în ceea ce priveşte supraveţuirea, morfologia şi conţinutul în 2,3 difosfoglicerat (2,3 DPG) sau potasiu (2).

Salvarea sângelui intraoperator se poate practica în cazul intervenţiilor cardiovasculare, ortopedice, urologice, în transplantul de organe, în traumatisme sau în alte intervenţii, dacă se apreciază că pacientul a pierdut mai mult de 800-1000 ml sânge.

Metoda poate fi aplicată şi în intervenţiile obstetricale, dar cu interpunerea unor filtre care vor reţine celulele scuamoase sau alte elemente din lichidul amniotic (6).

Metoda este contraindicată la pacienţii cu infecţie bacteriană, dacă sunt supuşi unei chirurgii de înlocuire (proteze de genunchi, înlocuire de valve cardiace sau în cazul grefelor vasculare). De asemenea, metoda este contraindicată şi la pacienţii cărora li se administrează substanţe anticoagulante, în cazul tumorilor maligne, în boli hematologice (siclemie), intoxicaţii cu monoxid de carbon sau dacă sângele a fost contaminat cu urină, grăsime, lichid amniotic, conţinut intestinal, fragmente de os .

Salvarea sângelui postoperator

Se practică în unele situaţii, după o intervenţie chirurgicală în timpul căreia s-a pierdut mult sânge. Sângele este colectat şi, apoi, reintrodus pacientului. Metoda este utilizată în chirurgia cardiovasculară. Sunt folosite recipiente pentru colectarea sângelui, iar drenajul sângelui se face fără a se utiliza substanţe anticoagulante şi fără a fi spălat. Deşi prezintă avantajul unei transfuzii cu sânge autolog, are şi o serie de dezavantaje: sângele recoltat este, în general, diluat; numărul hematiilor nu este prea mare, iar unele dintre ele sunt hemolizate; sângele poate conţine citokine, putându-se produce activarea sistemului coagulant; drenajul poate dura o perioadă de timp mai mare cu lezarea hematiilor la expunerea temperaturii camerei, deoarece sângele nu este spălat înainte de a fi utilizat; hematiile transfuzate sunt de proastă calitate şi chiar periculoase pentru pacient. Personalul care utilizează acest procedeu trebuie să fie bine familiarizat cu tehnica respectivă.

Dezavantajele transfuziei cu sânge autolog

Recoltarea prin diferite metode trebuie efectuată de un personal instruit şi cu experienţă în acest domeniu; unităţile de sânge autolog pot fi contaminate cu bacterii în timpul recoltării sau al prelucrării; o unitate de sânge se poate hemoliza datorită unei colectări improprii sau unei depozitări inadecvate; unităţile de sânge pot fi depăşite sau pot fi administrate din greşeală la alt pacient. Unele metode sunt totuşi utilizate în cazul pacienţilor care refuză transfuzia de sânge alogen şi viaţa lor este în pericol. Salvarea sângelui intra sau postoperator se poate obţine prin adaptarea la aparatul de anestezie a unei piese de colectare a sângelui ce poate fi manevrată de asistentă sau de medicul anestezist. Transfuzia de sânge comportă un risc, dar o sângerare poate fi fatală, antrenând moartea (7).

HEMODILUŢIA ACUTĂ NORMOVOLEMICĂ

Constă în extragerea a 2-3 unităţi de sânge de la un pacient înainte de intervenţia chirurgicală. Sângele se menţine în pungile cu citrat în sala de operaţie cel mult 6 ore (perioadă care asigură o funcţie normală plachetară) sau în frigider 12 ore şi, apoi, este transfuzat pacientului înainte de a părăsi sala de operaţie. În practică, s-a constatat că extragerea a 750-1.000 ml de sânge, imediat preoperator, este bine tolerată de un pacient sănătos (9).

Volumul sângelui extras va fi înlocuit cu soluţii cristaloide în raport de 3 : 1 sau soluţii coloide în raport de 1 : 1. Se poate recolta sânge până când se ajunge la un hematocrit (Ht) de 28%. Această metodă se aplică la pacienţi cu un Ht iniţial de peste 37%. Se va monitoriza în timpul recoltării nivelul de hemoglobină prin micrometode. Valoarea hemoglobinei nu se va reduce sub 6-7g% la pacienţii sănătoşi sau sub 9-10g% la pacienţii cu patologie cardiovasculară. Volumul de sânge extras va fi calculate, astfel încât Ht final să nu scadă sub 28%.

Pacienţii cărora li se practică hemodiluţia acută normovolemică sunt cei la care se apreciază că vor pierde 1 litru de sânge în timpul intervenţiei sau în jur de 20% din sângele total (10).

Avantajele acestei metode sunt: 1) transfuzia de sânge autolog; 2) administrarea de sânge proaspăt care conţine plachete şi factori de coagulare; 3) reducerea pierderilor de hematii în timpul actului chirurgical; 4) scăderea hematocritului ce favorizează hemodinamica eliberării de oxigen şi o bună circulaţie cardiacă, pulmonară şi renală.

Mecanismele compensatorii care să asigure eliberarea optimă de O_2 sunt: creşterea debitului cardiac, scăderea vâscozităţii sângelui şi scăderea rezistenţei vasculare periferice prin care se asigură o bună circulaţie în cord şi organele parenchimatoase (11). Tehnica de recoltare a sângelui trebuie să fie asigurată de un personal calificat.

Hemodiluţia acută normovolemică este contraindicată în bolile coronariene severe, în infarctul miocardic sub 6 luni, în insuficienţa renală acută, precum şi în infecţia bacteriană manifestă. Metoda poate fi utilizată şi în situaţia unor cazuri programate la care se apreciază pierderi de sânge peste valorile normale (12).

SUBSTITUENŢII DE SÂNGE (TRANSPORTORI ARTIFICIALI DE OXIGEN)

Funcţiile sângelui sunt de a menţine un volum intravascular adecvat, de a elibera oxigen spre ţesuturi, de a furniza factori de coagulare, de a asigura unele mecanisme de apărare şi de a transporta produsele metabolice.

În cazul "sângelui artificial" acesta îndeplineşte numai funcţia de eliberare de oxigen. Un ideal al medicinii ar fi acela de a se utiliza un substituent de hematii care să fie capabil să transporte oxigenul de la plămân către ţesuturi, un sistem acelular care să nu necesite o reacţie încrucişată, să posede proprietăţile reologice, să crească fluxul sanguin în microcirculaţie pentru a menţine un organ în funcţie, să aibă o durată de viaţă intravasculară rezonabilă, să nu prezinte riscul unei toxicităţi şi a transmiterii unor boli. De asemenea, substanţele să poată fi stocate la temperatura camerei o perioadă lungă de timp, să poată fi transportate unde sunt necesare şi să aibă un cost redus.

Aceste preparate au fost denumite şi transportori artificiali de oxigen. Sunt utilizate două tipuri de transportori artificiali de oxigen: 1) soluţii de hemoglobină produse din hemoglobina umană sau animală prin liza hematiilor; 2) produşi de perfluorocarbon, component în care oxigenul are o mare solubilitate.

Soluţii de hemoglobină

Poate fi un produs recombinat prin inginerie genetică sau derivat din hematiile depăşite (stocate) sau din hemoglobină bovină (13). Stroma hematiilor este eliminată, iar hemoglobina liberă nu mai prezintă efect antigenic deşi este o componentă normală a sângelui, astfel că nu mai necesită efectuarea unei reacţii încrucişate înainte de administrare. Poate transporta oxigenul, are o activitate oncotică normală, are vâscozitate scăzută, este stabilă în soluţii fiziologice, este lipsită de toxicitate şi are o perioadă lungă de stocare la temperatura camerei. Însă, are o perioadă scurtă de viaţă intravasculară, de 24-48 ore, şi o saturaţie în oxigen de 50% (14). Prezintă efecte toxice renale, creşte tonusul vascular şi tensiunea arterială, prin vasoconstricţia pe care o induce. Aceste efecte sunt datorate scăderii acţiunii oxidului nitric, creşterii eliberării de endoteline şi stimulării receptorilor vasculari. Poate produce icter şi o creştere a activităţii amilazei, lipazei şi transaminazelor.

Substituenţii de hemoglobină constituie un supliment de terapie şi nu un înlocuitor în ceea ce priveşte hematiile şi, de aceea, nu sunt utilizaţi în tratamentul anemiilor cronice. Pot fi utilizaţi pentru creşterea eliberării de oxigen în situaţii de urgenţă, pentru menţinerea unei presiuni oncotice şi expandare plasmatică. Un mare avantaj îl constituie faptul că preparatele pot fi stocate o perioadă lungă de timp, în ambulanţe, vehicule de transport sau în serviciile de urgenţă. Sunt utilizate în perfuzia organelor pentru transplant, înainte de efectuarea transplantului. Produsele comercializate sunt: Polyheme (derivat de sânge uman), Hem Assist, Hemersol, Hemopure (derivat din hemoglobină bovină).

Produşii de perfluorocarbon

Derivă din lanţul drept sau ciclic de hidrocarbon, în care atomul de hidrogen este înlocuit cu fluor sau brom. Aceste componente au proprietatea de a dizolva unele gaze, printre care oxigenul şi bioxidul de carbon.

Sunt utilizate ca transportori de oxigen, din anul 1980, aplicate iniţial la pacienţii care refuzau să primească unele componente de sânge. Prezintă avantajul că au o perioadă lungă de viaţă intravasculară şi nu transmit boli infecţioase. Cantitatea de oxigen, eliberată de perfluorocarbon, este determinată de cantitatea de oxigen inspirată. În acest caz, oxigenul din aerul inhalat nu este eficient pentru o oxigenare optimă tisulară. Dacă pacientul inspiră oxigen 100%, perfluorocarbonul poate transporta 50% din cantitatea inspirată, asigurând astfel o oxigenare bună tisulară (13). Optimizarea oxigenului tisular, în cazul administrării de perfluorocarbon, este dată de creşterea difuzării dintre eritrocite şi plasmă "difuzare facilitată" (14,15).

Picăturile de perfluorocarbon, după ce acesta este introdus în circulaţie, sunt preluate de sistemul reticuloendotelial. Pentru a nu se produce o imunodepresie doza maximă admisă de perfluorocarbon (Oxigent) este de 60% (2,7g/kgc). Perfluorocarbonii au un anumit grad de toxicitate pentru măduva osoasă putând să producă leucopenie, trombocitopenie, activarea complementului. Pot ataca funcţia hepatică, produc cefalee, greţuri, mialgii. Transportorii de oxigen nu sunt universal aplicabili, dar pot fi utilizaţi în unele regiuni în care există o predominenţă a unor boli infecţioase ce pot fi transmise prin transfuzia de sânge alogen.

CONCLUZII

Transfuzia de sânge este o metodă comună în terapia persoanelor ce se află în stare critică.

Reducerea pierderilor de sânge şi necesitatea unei transfuzii pentru salvarea vieţii cu sânge alogen sau autolog este deosebit de importantă, dar aceasta se poate corecta dacă sunt respectate unele prescripţii terapeutice în serviciile chirurgicale şi ATI:

- prevenirea şi oprirea rapidă a unei sângerări printr-un diagnostic corect şi utilizarea de metode hemostatice chirurgicale sau farmacologice adecvate cazului;
- reducerea pierderilor de sânge iatrogen ;
- optimizarea funcţiei cardiace şi respiratorii prin administrarea de oxigen suplimentar, de lichide pentru asigurarea unei perfuzii tisulare sau prin utilizarea de agenţi vasoactivi ;
- reducerea consumului de oxigen printr-o anestezie şi analgezie bună;
- tratarea precoce a unei anemii cu eritropoioetină şi fier ;
- menţinerea normovolemiei la pacienţii anemici (16).

BIBLIOGRAFIE

1. Goodnough IT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med* 2007 ; 131 : 695-701.
2. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *Can Med Assoc J* 2008 ; 178 (1) : 149-157.
3. Sullivan MT, McCullough J, Schreiber GB, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 1997. *Transfusion* 2002 ; 42 : 1253-1260.
4. Cernea D, Purcaru Fl, Stoica M. Alternative la transfuzia de sânge Transfuzia de sânge prezent şi viitor. *Rev Rom Hemostază-transplant* 2005 ; 2 : 61-64.
5. Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anestesiologica* 2006 ; 72 : 283-298.
6. Catling S. Blood conservation techniques in obstetrics : a UK perspective. *Int J Obs Anasthesiol* 2007 ; 10 : 1-9.
7. McCullough J. *Transfusion Medicine.* 2nd edition. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
8. Shander A, Hofmann ME, Gombotz MD et al. Estimating the cost of blood : past, present, and future directions. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007 ; 21 (2) : 271-289.
9. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution : a meta-analysis. *Transfusion* 2004 ; 44 : 632-644.
10. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion a matter of tolrance. *Critical Care Med* 2006 ; 34 : S102-S108.
11. McClelland B. Who needs a transfusion? In : Thomas D, Thompson J, Ridler B eds. *A Manual for Blood Conservations.* Sherewsbury : TFM Publishing, 2005, 35-44.
12. Pape A. Alternatives to allogeneic blood transfusion. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007 ; 21 (2) : 221-230.
13. Stowel CP, Levin J, Spiess BD, Winsdow RM. Progress in the development of RBC substitues. *Transfusion* 2001 ; 41 : 287-289.
14. Spahn DR, Kocian R. Artificial O_2 cariers : status in 2005. *Curr Pharm Des* 2005, 11 : 4099-4114.
15. Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK. A pilot study of the effects of perflubrome emulsion, Af0104, on mixed venous oxygen tension in anesthetized surgical patients. *Anest Analg* 1996 ; 82 : 103-107.
16. Waters JH. Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion* 2004 ; 44 : 40S-43S.

NOUTĂŢI

AGENEZIA RENALĂ ŞI NEFRECTOMIA UNILATERALĂ: CARE ESTE RISCUL DE A TRĂI CU UN SINGUR RINICHI

Prognosticul pe termen lung pentru pacienţii cu agenezie renală unilaterală sau după nefrectomie unilaterală în copilărie este controversată. Studiile pe animale sugerează că rezultatul creşterii compensatorii a filtrării glomerulare poate conduce al leziuni progresive în ţesutul renal restant şi poate genera hipertensiune. Studiile umane adresate acestui subiect sunt limitate ca număr şi sunt dificil de interpretat deoarece sunt mici, retrospective sau caracterizate de o semnificativă variaţie în durată şi urmărire. Aceste studii au sugerat că funcţia renală rămâne stabilă pentru câteva decade la majoritatea subiecţilor. Semnificaţia clinică a proteinuriei de rang mijlociu şi a hipertensiunii remarcată la unii pacienţi nu este cunoscută. Sunt necesare studii longitudinale pentru a înţelege efectul pe termen lung şi semnificaţia unor modificări fiziopatologice observate în rinichiul solitar (Hegde S, Coulthard MG, Renal agenesis and unilateral nephrectomy : what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol,* 2009 ; 3 : 439-446).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

ADIPOCITOKINELE ŞI STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ

Cristina Lăcătuşu[1], B. Mihai[1], Cătălina Mihai[2], Cristina Cijevschi-Prelipcean[2], Mariana Graur[1]
Universitatea "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Centrul Clinic de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice Iaşi
2. Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

ADIPOCITOKINES AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (Abstract) : Nonalcoholic steatohepatitis is one of the most common liver diseases. It is part of the nonalcoholic fatty liver disease, which ranges from simple hepatic steatosis to necroinflammation and fibrosis of various degrees, so that many patients can evolve towards advanced liver disfunction and even cirrhosis. Insulin resistance is the main factor involved in the development of fatty liver. As the adipose tissue is the source of many metabolically active peptides (the adipocitokines), their involvement in the pathogenesis of the hepatic steatosis and steatohepatitis began to be intensively studied during the last years. The most substantial information collected until now concerns the tumor necrosis factor alpha (a proinflammatory cytokine that induces insulin resistance, fat accumulation in the liver and even fibrosis and necrosis), adiponectin (an anti-inflammatory adipokine that acts as an insulin sensitizer and a hepatic protector) and leptin (a signal from the adipose tissue mass with effects on the appetite and food intake, but also acting upon insulin secretion and action and perhaps upon the liver fat accumulation).

Key words : NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, FATTY LIVER, TNF-α, ADIPONECTIN, LEPTIN.

Steatohepatita nonalcoolică (*nonalcoholic steatohepatitis - NASH*) este o condiţie morbidă relativ recent definită, care a urcat însă rapid în ultimii ani în topul celor mai frecvente afecţiuni hepatice. Leziunile histologice de steatohepatită sunt de fapt una din etapele evolutive ale aşa-numitei „boli a ficatului gras nonalcoolic” (*nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD*). Deşi la mulţi dintre pacienţi steatoza hepatică nu asociază în timp şi alte modificări tisulare, fiind o afecţiune benignă şi relativ stabilă, unii dintre aceştia pot însă evolua spre leziuni de necroinflamaţie şi fibroză, care constituie stadiul de steatohepatită. Această particularitate prognostică transformă NASH într-una din principalele cauze de afectare hepatică majoră în lumea contemporană, mergând până la numeroase cazuri de ciroză hepatică aşa-zis „criptogenetică”.

Elementul fiziopatologic central implicat în dezvoltarea ficatului gras nonalcoolic este insulinorezistenţa. Steatoza şi steatohepatita nonalcoolică sunt de altfel unanim considerate la ora actuală a reprezenta expresia hepatică a sindromului metabolic, prevalenţa acestuia fiind de aproximativ două ori mai mare la indivizii cu NAFLD comparativ cu cei din populaţia generală (1).

Pe fundalul reprezentat de insulinorezistenţă se desfăşoară în timp o serie de procese metabolice care au ca rezultat dezvoltarea steatozei hepatice şi eventual a steatohepatitei. Cea mai răspândită ipoteză referitoare la modul de apariţie şi progresie a modificărilor tisulare hepatice le aparţine lui C.P. Day şi O.F.W. James şi este denumită teoria „dublei injurii" (*two-hit hypothesis*), întrucât porneşte de la presupunerea că într-o primă etapă are loc încărcarea cu lipide a hepatocitelor (*first hit*), la care se adaugă ulterior procese de peroxidare lipidică, inflamaţie şi stress oxidativ (*second hit*) (2). Unii autori presupun că aceste evenimente se desfăşoară secvenţial, pe când alţii sunt de părere că ele se pot desfăşura şi simultan. Mai mult, pentru a sublinia complexitatea proceselor metabolice care stau la baza leziunilor histologice menţionate, a fost propus în ultimii ani termenul de „injurie multiplă" (*the multi-hit hypothesis of NAFLD*) (3).

Printre altele, sensibilitatea la insulină este reglată şi de numeroşi mediatori cu structură peptidică. Ţesutul adipos - mai ales cel cu dispoziţie mezenterică, de unde sângele venos este colectat în sistemul port, tributar ficatului - este o bogată sursă de citokine şi hormoni cu efecte metabolice notabile. Tot mai mult studiate la ora actuală şi considerate a avea un rol important inclusiv în apariţia leziunilor de steatoză şi steatohepatită nonalcoolică sunt TNF-α, adiponectina si leptina. În paginile următoare vom încerca să trecem în revistă cunoştinţele actuale referitoare la aceste adipocitokine şi la posibilele implicaţii pe care secreţia lor anormală în condiţiile excesului ponderal asociat le are în dezvoltarea acestei patologii hepato-metabolice.

TUMOR NECROSIS FACTOR-α (TNF-α)

În absenţa oricăror condiţii infecţioase sau inflamatorii extrahepatice, nivelurile plasmatice de TNF-α se coreleaza cu indicele de masă corporală, ţesutul adipos fiind principala sa sursă de provenienţă (1). Date experimentale şi provenite de la subiecţi umani sugerează un rol major al TNF-α in conexiunea existentă între masa de ţesut adipos a organismului şi rezistenţa la insulină (4). Se pare că TNF-α induce fosforilarea reziduurilor de serina ale IRS-1, ceea ce împiedică transmiterea semnalului insulinic pe această cale.

Creşteri ale nivelului seric al TNF-α au fost deja descrise in cadrul steatohepatitei nonalcoolice (5), însă rolul său în progresia bolii nu este încă bine stabilit. Unii autori susţin că TNF-α are un rol patogenetic important in dezvoltarea leziunilor din NASH, aducând ca argumente date provenite de la modelele animale la care s-a indus absenţa receptorilor pentru această citokină şi care prezintă un grad mai redus de steatoză decât grupurile de control (6), precum şi faptul că terapia anti-TNF-α reduce semnificativ leziunile histologice din steatohepatita (7). Conform altor păreri, există şi posibilitatea ca pacienţii cu NASH să prezinte mai degrabă o simplă susceptibilitate crescută la leziunile hepatocitare induse de TNF-α, decât ca relaţia dintre TNF-α si steatohepatita nonalcoolică să fie neapărat una de tip cauză-efect (8).

În ciuda acestor controverse, este însă relativ recunoscut la ora actuală că la pacienţii cu steatohepatită nonalcoolică confirmată histologic se constată o expresie crescută a ARNm al TNF-α atat la nivelul ţesutului adipos, cât şi la nivelul ficatului (9,10). Se pare că secreţia TNF-α este crescuta la nivel hepatic la indivizii cu steatohepatită nonalcoolică comparativ cu persoanele sănătoase, sursele majore fiind celulele Kupffer şi infiltratul monocito-macrofagic (5,11).

Unele studii descriu valori serice mai mari ale TNF-α la pacientii cu NASH faţă de cei cu steatoză hepatică simplă, fără ca diferenţele să atingă însă întotdeauna pragul semnificaţiei statistice. Este posibil ca aceste neconcordanţe să se datoreze variaţiilor pe care le înregistrează nivelurile TNF-α pe parcursul zilei (8,12,13,14). Conform altor publicaţii, valorile TNF-α sunt mai mari la indivizii cu steatoza însoţită de modificări ale testelor funcţionale hepatice decât la cei la care acestea se situează în limite normale (15) şi chiar a fost avansată ideea conform căreia nivelul TNF-α poate fi considerat un predictor al gradului de fibroza din NASH (16). Toate aceste date provin însă de la loturi mici de pacienţi, aşa încât necesită pentru viitor confirmări şi eventual unificare într-un tablou de ansamblu prin cercetări efectuate pe loturi mai mari.

Există câteva studii care descriu o frecvenţă crescută a polimorfismelor unor promotori ai TNF-α la pacientii cu NASH (1). De exemplu, polimorfismul promotorului TNF-α in poziţia 238 este întâlnit la 15% din populaţia generală şi la 30% dintre pacienţii cu ficat gras nonalcoolic. Purtătorii acestui polimorfism au un nivel mai ridicat al indicilor de insulinorezistenţă, o prevalenţă mai mare a tulburărilor metabolismului glucidic şi o tendinţă mai pronunţată la depunerea hepatică de trigliceride, în ciuda unui număr mai mic de factori asociaţi pentru steatoză hepatică (17).

În general, expresia TNF-α este un eveniment care se produce precoce după leziunile induse de diverşi factori la nivel hepatic, acesta reprezentând un punct cheie al răspunsului citokinic al organismului. În mod normal, TNF-α este unul din promotorii majori ai regenerarii tisulare hepatice. Cercetările desfăşurate pe modele animale de ficat gras nonalcoolic au demonstrat că, şi în acest caz, TNF-α are capacitatea de a induce expresia proteinelor decuplante mitocondriale in vederea regenerării ţesutului hepatic (18). Probabil că diferenţa de efect prezentă la pacienţii cu NASH este generată de disfuncţia mitocondrială, care induce la aceşti indivizi susceptibilitatea hepatocitelor la injuria indusă de TNF-α (8).

Întrucât una din ipotezele patogenice referitoare la apariţia şi progresia NASH este cea a deversării de endotoxine bacteriene în circulaţia aferentă venei porte pe fondul unei proliferări anormale a florei microbiene intestinale, s-au făcut diverse încercări de stimulare a secreţiei de TNF-α cu lipopolizaharid, care au dus la cresteri semnificativ mai mari ale valorilor acestei citokine la pacienţii cu NASH decât la cei cu steatoză hepatică, fără o corelaţie concomitentă cu indicele de masă corporală, însă cu înregistrarea celor mai ridicate niveluri ale TNF-α la indivizii cu leziuni histologice severe (19). Alte date din literatură evidenţiază la pacienţii cu NASH şi o secreţie monocitară crescută de TNF-α după stimulare (19), precum şi niveluri crescute ale receptorului solubil al TNF-α la persoanele cu steatoza şi steatohepatită (12,14,20).

Nu sunt date suficiente pentru a preciza mecanismele prin care TNF-α induce leziuni hepatice. Se ştie că secreţia de TNF-α este favorizata de fluxul plasmatic mărit de acizi graşi. Cantităţile crescute de acizi graşi liberi existente la indivizii cu rezistenţă periferică la acţiunea insulinei activează o cascadă kinazică care accentuează insulinorezistenţa deja existentă prin fosforilarea anormală a IRS-1. În cursul acestui proces este activat NF-κB, ceea ce duce la sinteza de TNF-α, care creste la rândul său insulinorezistenţa şi induce eliberarea unor noi cantităţi de acizi graşi liberi şi TNF-α de la nivelul ţesutului adipos, închizând un cerc vicios (21). TNF-α induce şi expresia hepatică a interleukinei-6, o altă citokină care accentuează insulinorezistenţa şi reacţia inflamatorie ; există date conform cărora nivelurile de IL-6 sunt crescute în NASH (7). Se pare că TNF-α, alături de IL-6, inhibă producţia de adiponectină, iar împreună cu interleukina-1 exercită un efect de stimulare a secreţiei de leptină (22,23). În plus, TNF-α favorizeaza eliberarea de radicali liberi de oxigen de la nivel mitocondrial şi are acţiune fibrogenică prin activarea directă a celulelor stelate hepatice. Concentraţiile cronic crescute de TNF-α pot induce moarte hepatocelulară prin alterarea nivelurilor ATP sau prin apoptoză (24).

ADIPONECTINA

Spre deosebire de alte adipocitokine (TNF-α, rezistina), adiponectina este scăzută la obezi, corelându-se invers proporţional cu indicele de masă corporală ; asocieri încă şi mai strânse sunt prezente dacă se evaluează cantitatea de ţesut gras cu localizare centrală (25). Sunt de asemenea prezente corelaţii inverse cu nivelurile trigliceridelor, glicemiei şi insulinemiei a jeun şi cu rezistenţa la insulină (26).

Se pare că între nivelurile scăzute de adiponectină (privită ca un marker sau chiar un factor determinant al insulinorezistenţei) şi ficatul gras nonalcoolic există o serie de legături patogenice. Nivelurile serice de adiponectină se corelează invers proporţional cu încărcarea grasă a ficatului şi rezistenţa hepatică la insulină atât la pacienţii diabetici, cât şi la persoanele obeze cu metabolism glucidic normal (27-29). Mai mult, valori scăzute ale adiponectinemiei se asociază cu valori crescute ale ALAT şi GGT chiar şi la persoane cu metabolism glucidic normal, ceea ce ar putea sugera o posibilă contribuţie a adiponectinei la menţinerea integrităţii ţesutului hepatic (30,31).

Diverse cercetări pe modele animale au demonstrat că adiponectina are efecte protective împotriva steatozei hepatice alcoolice şi nonalcoolice. Se ştie că adiponectina reglează metabolismul hepatic al acizilor graşi neesterificaţi, activând oxidarea acestora şi inhibând lipogeneza (32). Administrarea de adiponectină recombinantă la şoarecii *ob/ob* reduce hepatomegalia şi steatoza şi atenuează inflamaţia în cazul inducerii experimentale a ambelor afecţiuni (33). Se pare că mecanismele protective activate de adiponectină includ inactivarea acetil-CoA carboxilazei şi acid gras-sintetazei (enzime cheie în cadrul lipogenezei hepatice *de novo*), activarea carnitin-palmitoil transferazei I şi a PPARá, stimularea productiei de citokine antiinflamatorii (precum interleukina 10) şi antagonismul cu acţiunile nocive ale TNF-α (7,8,34). Mai mult, din studiul unor modele experimentale rezultă că adiponectina are şi efecte antifibrotice, deoarece celulele stelate hepatice exprimă gena receptorului adiponectinei, iar tratamentul cu adiponectină determină inhibarea proliferării şi migrării celulelor stelate, precum şi a expresiei TGF-â1 la nivelul acestora (35).

Date provenind din studii pe subiecţi umani atestă că hipoadiponectinemia este o caracteristică a NASH independent de nivelul rezistenţei la insulină şi se asociază cu necroinflamaţie extensivă, putând deci contribui la apariţia unor forme mai avansate de boală (12,16,36). Conform altor echipe de specialişti, care şi-au ales subiecţi din rândul celor la care afectarea hepatică nu progresase încă la steatohepatită, chiar şi în steatoza hepatică simplă nivelurile scăzute de adiponectină se corelează cu rezistenţa globală şi hepatică la insulină (evaluate prin tehnici de clamp sau prin metoda HOMA--IR) şi conţinutul în lipide al ficatului, evaluat invaziv prin biopsie hepatică (37,38).

În ansamblu, condiţiile ce generează steatoză şi steatohepatită nonalcoolică, cum sunt insulinorezistenţa şi excesul ponderal, induc şi reducerea concentraţiei serice de adiponectină, ceea ce determină instalarea unui status proinflamator şi generarea unei serii de factori nocivi. Variaţiile interindividuale în gradul de supresie a adiponectinei, în extensia procesului inflamator şi/sau susceptibilitatea hepatică la injurie sub acţiunea unor mediatori ai inflamaţiei ar putea determina care dintre persoanele cu această constelaţie de factori patogenici va progresa pe viitor spre leziuni necroinflamatorii şi deci spre steatohepatită. Nu trebuie uitat că acţiunile adiponectinei par a fi mai complexe decât simpla supresie a unor factori nocivi (un exemplu mult discutat în literatură fiind TNF-α), putand include şi efecte protective directe asupra hepatocitelor sau efecte antifibrotice asupra celulelor stelate hepatice (39).

Publicaţiile din literatura medicală nu sunt însă unanime în a afirma o corelaţie constantă între nivelurile adiponectinei circulante şi gravitatea afectării hepatice. Alţi autori susţin că acestea sunt reduse, însă până la cifre similare în steatoza hepatică comparativ cu NASH (40). O posibilă explicaţie pentru această neconcordanţă ar fi aceea că, se pare, pacienţii cu NASH prezintă nu atât reducerea concentraţiei adiponectinei serice, cât o expresie redusă la nivel hepatic a ARN$_{m}$ al adiponectinei şi receptorului AdipoR2 comparativ cu steatoza hepatică simplă (41,42). În mod normal receptorul AdipoR2 ar fi principalul responsabil de legarea diverselor forme circulante de adiponectină, ceea ce ar favoriza preluarea glucozei, oxidarea acizilor graşi şi activarea receptorilor PPAR-α şi PPAR-γ. Supresia expresiei hepatice a adiponectinei si receptorului AdipoR2 sub influenţa a diverşi factori umorali (dintre care cele mai des citate molecule sunt TNF-α, leptina, rezistina si ghrelina) ar putea altera buna desfăşurare a acestor procese şi agrava insulinorezistenţa şi leziunile necroinflamatorii (43).

LEPTINA

Leptina, produsul genei *ob*, este o citokină secretată de adipocitele mature în funcţie de mărimea compartimentului de masă grasă al organismului. Pe lângă efectele centrale asupra apetitului, deja bine cunoscute sunt interacţiunile cu insulina, căreia îi modulează secreţia şi acţiunea ; reciproc, expresia tisulară a leptinei este şi ea influenţată de insulină. Leptina are efecte biologice care includ interacţiunile cu celulele stelate, macrofagele, limfocitele şi endoteliul vascular (1). Conform unor studii pe subiecţi umani, nivelurile serice de leptină sunt crescute la pacienţii cu steatohepatită nonalcoolică evidenţiată histologic şi se corelează cu gradul de steatoză, nu şi cu extensia fibrozei (44,45). Aceste rezultate vin însă în contradicţie cu unele date experimentale, care indicau un efect profibrogenic al leptinei (46,47), ceea ce impune aprofundarea cercetărilor înainte de a putea formula unele concluzii ferme.

Leptina ar putea să joace un rol important în reglarea distribuţiei acizilor graşi între compartimentul de oxidare mitocondrială şi cel de sinteză a trigliceridelor (48). Se ştie că defecte ale semnalului leptinic, precum cel întâlnit la şoarecele *ob/ob* (caracterizat de deleţia genei leptinei şi deci de o secreţie deficitară a acesteia), se asociază cu oxidarea deficitară a acizilor graşi şi cu acumulare grasă la nivel hepatic (49). Alte date provin din încercări de administrare a leptinei la pacienţi hipoleptinemici cu lipodistrofii parţiale sau generalizate, la care este bine cunoscută asocierea cu afectarea hepatică cronică de tip steatoză, steatohepatită sau ciroză hepatică. Efectele terapiei cu leptină recombinantă au fost reprezentate în aceste cazuri de reducerea hepatomegaliei şi a conţinutului hepatic de trigliceride (50). Nu poate fi însă precizat dacă efectul exercitat de leptină în aceste condiţii se datorează unei acţiuni directe asupra ficatului sau dacă este vorba de influenţa sa inhibitorie asupra apetitului, care determină reducerea aportului alimentar. Oricum, subiecţii umani cu deficit leptinic reprezintă o proporţie redusă din totalitatea celor cu anomalii în distribuţia ţesutului adipos (în exces sau în deficit). De exemplu, majoritatea pacienţilor obezi au niveluri plasmatice crescute de leptină, ipoteza cea mai probabilă fiind aceea a unei rezistenţe la transmiterea semnalului leptinic, probabil localizată undeva în etapa postreceptor.

După cum se observă, ţesutul adipos nu mai poate fi considerat astăzi ca având un simplu rol de depozit, fiind un important organ endocrin care secretă o gamă largă de adipocitokine, cu variate roluri metabolice. Despre multe din acestea se vorbeşte tot mai mult în patogenia ficatului gras nonalcoolic. TNF-á, adiponectina şi leptina sunt cel mai bine studiate în această privinţă, iar rolul lor în apariţia şi progresia modificărilor histologice hepatice pare unul cert. Deşi neconcordante uneori, încă incomplete şi deci insuficiente pentru a le stabili cu precizie locul real în generarea leziunilor de steatoză şi steatohepatită, este necesară continuarea cercetărilor în această direcţie, pentru a putea folosi poate în viitor unele din aceste molecule ca predictori noninvazivi cu valoare în diagnosticul şi stadializarea bolii sau în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22(3) : 293-303.
2. Day CP, James OFW. Steatohepatitis : a tale of two hits. *Gastroenterol* 1998 ; 114 : 842-845.
3. Younossi ZM. The effect of steatosis on other liver diseases. In : American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course 2007. *Pathophysiologic Basis for the Therapy of Liver Disease*. Boston, 2007, 61-67.
4. Lofgren P, van Harmelen V, Reynisdottir S et al. Secretion of tumor necrosis factor-alpha shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes* 2000 ; 49 : 688-692.
5. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1467-1476.
6. Tomita K, Tamiya G, Ando S et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006 ; 55 : 415-424.
7. Lalor PF, Faint J, Aarbodem Y, Hubscher SG, Adams DH. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2007 ; 27 (2) : 173-193.
8. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007 ; 27 (4) : 423-433.
9. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P et al. Gene expression of tumour necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non alcoholic steatohepatitis patients. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 1158-1163.
10. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients : evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007 ; 17 (10) : 1374-1380.
11. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005 ; 54 : 303-306.
12. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH : TNF-alpha or adiponectin? *Hepatol* 2004 ; 40 : 46-54.
13. Wong VW, Hui AY, Tsang SW et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1154-1161.
14. Abiru S, Migita K, Maeda Y et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006 ; 26 : 39-45.
15. Chu CJ, Lu RH, Wang SS et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients and the role of tumor necrosis factor-alpha. *Hepatogastroenterol* 2007 ; 54 (79) : 2099-2102.
16. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27(5) : 412-421.
17. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 274-280.
18. Lee FYJ, Li Y, Zhu H et al. Tumor necrosis factor increases mitochondrial oxidant production and induces expression of uncoupling protein-2 in the regenerating rat liver. *Hepatology* 1999 ; 29 : 677-687.
19. Poniachik J, Csendes A, Diaz JC et al. Increased production of IL-1alpha and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006 ; 33 : 252-257.
20. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH : a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatol* 2003 ; 38 : 413-419.
21. Kim JK, Kim Y-J, Fillmore JJ et al. Prevention of fat induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 437-446.
22. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines : mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 772-783.
23. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 371-379.
24. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease : natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006 ; 6 (6) : 251-260.
25. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins : evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 459-469.
26. Ryo M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004 ; 68 : 975-981.
27. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 200-206.
28. Koska J, Stefan N, Permana PA et al. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 (2) : 295-302.
29. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Serum retinol-binding protein-4, leptin and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 (12) : 4883-4888.
30. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 ; 60 : 256-263.
31. Yokohama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 19-24.
32. Rajala MW, Schere PE. Minireview : the adipocyte : at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinol* 2003 ; 144 : 3765-3773.
33. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 91-100.
34. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, Uribe M. Adiponectin, structure, function and pathophysiological implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Mini Rev Med Chem* 2006 ; 6 : 651-656.
35. Kamada Y, Tamura S, Kiso S et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterol* 2003 ; 125 : 1796-1807.
36. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Villa AR et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 : 1737-1741.
37. Yoon D, Lee SH, Park HS et al. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic faty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005 ; 20 : 421-426.
38. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 (6) : 3498-3504.
39. Czaja M. Liver injury in the setting of steatosis : crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatol* 2004 ; 40 (1) : 19-22.
40. Pagano C, Soardo G, Esposito W. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 152 : 113-118.
41. Tilg H, Wolf AM. Adiponectin : a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin*

Ther Targets 2005 ; 9 : 245-251.

42. Kaser S, Moschen A, Cayon A et al. Adiponectin and its receptors in nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005 ; 54 : 117-121.
43. Blendis L. Hypoadiponectinemia and NASH : cause or effect? *Gastroenterol* 2006 ; 130 (4) : 1365-1367.
44. Cho YK, Lee WY, Oh SY et al. Factors affecting the serum levels of adipokines in Korean male patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterol* 2007 ; 54 (77) : 1512-1516.
45. Chitturi S, Farrell G, Frost L et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis : a manifestation of lipotoxicity ? *J Hepatol* 2002 ; 36 : 403-409.
46. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC et al. Leptin in hepatic fibrosis : evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *J Hepatol* 2002 ; 35 : 761-771.
47. Brix AE, Elgavish A, Nagy TR, Gower BA, Rhead WJ, Wood PA. Evaluation of liver fatty acid oxidation in the leptin-deficient obese mouse. *Mol Genet Metab* 2002 ; 75 : 219-226.
48. Jung KJ, Kim JY, Zou Y, Kim YJ, Yu BP, Chung HY. Effect of short-term, low dose aspirin supplementation on the activation of pro-inflammatory NF-kappaB in aged rats. *Mech Ageing Dev* 2006 ; 12 : 223-230.
49. Pagano C, Dorigo A, Nisoli E et al. Role of insulin and free fatty acids in the regulation of *ob* gene expression and plasma leptin in normal rats. *Obes Res* 2004 ; 12 : 2062-2069.
50. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 30-35.

NOUTĂŢI

EVALUAREA EFECTULUI CARIOPREVENTIV AL APLICĂRII COMPOMERILOR LA COPII

Compomerii au fost promovaţi ca fiind materiale carioprofilactice prin eliberare lentă de fluor. Structura lor, care combină caracteristici asemănătoare răşinilor compozite şi cimenturilor ionomere de sticlă, era menită să le asigure proprietăţi asemănătoare celor două tipuri de materiale, cumulând estetica şi rezistenţa cu eliberarea de fluor pe termen lung. Testele ulterioare au demonstrat o eliberare semnificativ mai redusă de fluor în comparaţie cu cimenturile ionomere de sticlă tradiţionale şi modificate cu răşină. În plus, eliberarea de fluor este limitată la suprafaţa materialului iar asocierea cu adezivi în scopul ameliorării sigilării fac discutabilă eficienţa eliberării de fluor în ţesuturile dentare limitrofe restaurării. Pentru a clarifica efectul carioprofilactic al materialului, s-au evaluat numărul de carii care au apărut la copiii la care s-au realizat obturaţii din compomer, respectiv amalgam, aplicate cu un sistem adeziv cu eliberare de fluor. 441 de copii cu vârste cuprinse între 6-10 ani prezentând două sau mai multe leziuni carioase pe dinţii laterali au fost cuprinşi în studiu. Copii au fost împărţiţi în mod aleator în două grupe cărora li s-au aplicat obturaţii din unul dintre cele două materiale testate, care au totalizat în final 1085 obturaţii de compomer şi 954 de obturaţii de amalgam. Statusul odontal al pacienţilor a fost evaluat la un interval mediu de 2,8+1,4 ani. Analiza statistică nu a demonstrat nicio diferenţă semnificativă în rate incidenţei cariei dentare la dinţii restauraţi iniţial. Apariţia cariilor pe alţi dinţi s-a produs uşor mai rapid după plasarea de restaurări cu compomer (p =0,007) dar diferenţa a devenit neglijabilă după 5 ani. Autorii studiului au concluzionat că în condiţiile date, utilizarea compomerilor pentru restaurarea leziunilor pe dinţii laterali la copii nu pare să prezinte nici un avantaj în comparaţie cu amalgamul în ceea ce priveşte prevenireacariei dentare (Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? *J Dent Res* 2009 ; 88(3) : 276-279).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

IMPLICAŢIILE MONITORIZĂRII AUTOMATE A TENSIUNII ARTERIALE (ABPM) ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

C. Cobuz
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Diabet, nutriţie şi boli metabolice

THE IMPLICATIONS OF THE AUTOMATIC BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) IN THE TYPE I DIABETES (Abstract) : The connection between hypertension and diabetes emmerges, in medical practice, from the current belief imposed by the European Society of Cardiology adding to the notion of total cardiovascular risk. An increse in the systolic blood bressure at night time is the first detectable manifestation of the regulation disorders of the blood pressure in type I diabetes. An early increase of the nocturnal blood pressure can play a key role in the detection of the evolution towards diabetic nephropathy. This modification can be a valuable potential marker for the diabetic nephropathy and could provide a reason for treating the high risk patients before the onset of microalbuminuria. The evaluation of the nefropathy risk in the early stages of type I diabetes using Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) method offers the best premisses for preventing the progression of the disease towards microalbuminuria and hypertension. **Key words** : ABPM, DIABETES MELLITUS TYPE1, HYPERTENSION

Conexiunea hipertensiune arterială (HTA) - diabet zaharat rezultă, mai ales în practica medicală, din concepţia actuală propusă de Societatea Europeană de Cardiologie la care se adăugă noţiunea de risc total cardiovascular (1) Aceasta porneşte de la observaţia că anumite asocieri sau comorbidităţi, la valori egale ale tensiunii arteriale, conferă o scădere mai importantă a speranţei de viaţă, similară cu cea dată de valori tensionale mai mari. Cunoaşterea actuală în domeniu indică diabetul zaharat ca un criteriu separat de influenţare a prognosticului, pentru sublinierea importanţei sale ca factor de risc, cel puţin dublu ca valoare faţă de cei care nu au diabet zaharat. Monitorizarea TA la pacientul diabetic nu este un scop în sine, ci un obiectiv pentru cuantificarea riscului. Astfel, utilitatea unei noi metode de măsurare a TA poate fi evaluată prin acurateţea sa în a corela valorile TA cu riscul cardiovascular.

Monitorizarea ambulatorie a TA (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM), prin furnizarea profilului tensional pe 24 ore în condiţii uzuale, (elimină stresul confruntării cu medicul), aduce date mai relevante. În ceea ce priveşte evaluarea riscului, datele sunt în faza de acumulare ; corelaţia cu HVS este însă un element clar dovedit.

ABPM a fost introdusă pentru prima dată în 1950 de Maurice Sokolow, şeful departamentului de hipertensiune al San Francisco General Hospital. În 1962 acesta, împreună cu Hinman şi colaboratorii a pus la punct primul aparat semiautomat de ABPM. Aparatul consta într-o manşetă gonflată de către pacient manual şi un casetofon pe care erau înregistrate zgomotele Korotkoff. Actual, dispozitivul pentru ABPM este compus dintr-o manşetă de sfigmomanometru, care este gonflată automat timp de 24 - 48

TABELUL I
Standarde tehnice

Metoda	Tehnica
Directă continuă	Cateterizare intraarterială
Neinvazivă intermitentă	Ascultatorie
	Oscilometrică
	Pletismografică (manşetă digitala)
Neinvazivă continuă	Pletismografică şi evaluare fotoelectrică (Penaz) cu manşeta digitală

TABELUL II
Avantaje/limite ale ABPM

Avantaje	Limite
Număr determinări > 100 în 24 ore	Dificultăţi tehnice, defecte ale echipamentului
TA în cursul activităţii obişnuite	Incomodarea pacientului în cursul somnului sau activităţii fizice
Lipsa reacţiei de alertare la umflarea manşetei	Limite legate de datele normative şi ghiduri diagnostice şi terapeutice
Determinarea TA în cursul nopţi	Imposibilitatea evaluării independente a echipamentului
Determinarea la intervale standard	Nu există o metodologie standard pentru determinarea TA
Detecţia şi evaluarea evenimentelor cotidiene de scurtă durată	Preţ de cost crescut
Evaluare a ritmului circadian al TA	Disconfort al pacientului
Profilul frecvenţei cardiace	
Varietatea parametrilor analizaţi	

de ore şi un microcomputer care înregistrează şi stochează datele pentru prelucrarea ulterioară. Determinarea TA se realizează prin:

1. detecţia zgomotelor Korotkoff cu ajutorul a 1 - 2 microfoane piezoelectrice plasate sub manşetă – metoda ascultatorie;
2. transmiterea oscilaţiilor arterei brahiale la manşetă – metoda oscilometrică.

Există sisteme care folosesc concomitent cele două metode (dispozitivul tip Colin).

STANDARDE TEHNICE

Alegerea metodei de monitorizare (tab. I) ţine cont de o serie de aspecte: acurateţea determinării, aderenţa pacientului la metodă, costul metodei.

Un sistem ABPM corect validat furnizează date esenţiale pentru pacient, deşi inevitabil metoda are limitele ei (tab. II).

Un dispozitiv ABPM măsoară şi înregistrează TA cu ajutorul unei tehnici oscilometrice sau ascultatorii. Ambele tipuri sunt compacte, uşoare, automate şi programabile. Dimensiunea manşetei în mod corect, ca şi la măsurarea convenţională a TA, trebuie adaptată la braţul fiecărui individ pentru înregistrarea adecvată. Manşeta este ataşată la o unitate centrală, de mărimea unui walkman, în care se găseşte memoria internă şi pompa. Manşeta este gonflată cu ajutorul unui microcompresor cu aer sau cilindru cu gaz. Rata de gonflare, frecvenţa măsurătorilor, presiunea de gonflare maximă şi minimă pot fi uşor programate. Dispozitivul ABPM ascultatoriu utilizează un microfon pe manşetă care detecteze zgomotele Korotkoff. Un avantaj al acestei metode este că mişcarea braţului nu interferă cu înregistrarea. Dispozitivul oscilometric sesizează oscilaţiile TA şi calculează valoarea sistolică şi diastolică a TA prin algoritmi predefiniţi. Aceste dispozitive nu sunt afectate de zgomotul de fond, dar mişcările braţului sau contracţia izometrică a musculaturii pot determina erori.

Valorile memorate pot fi ulterior analizate cu ajutorul computerului, care oferă o serie de date ca valorile fiecărei măsurători, media orară, media diurnă sau nocturnă, frecvenţa cardiacă, TA medie şi sarcina hipertensivă (2).

PROCESAREA DATELOR

Procesarea datelor înregistrate furnizează următorii parametrii:

- Valori medii, maxime şi minime ale TA (TAS, TAD, TA medie) şi ale frecvenţei cardiace pe 24 ore, diurne şi nocturne;
- Valori medii ale TA diferenţiale = TAS - TAD, indicator de relevanţă prognostică ("pulse pressure" - PP);
- Indexul diurn (DI) - diferenţa între valorile medii diurne şi nocturne, care se calculează cu formula DI = (TA medie diurnă - TA medie nocturnă)/TA medie diurnă x 100, cu valori normale peste 10%;
- Index hipertensiv (PTE) - procentul de valori al TA peste normal, exprimat ca procent din timpul total de monitorizare, cu valori normale sub 25%;
- Impact hiperbaric ("load") - calculat ca sarcina tensionala pe 24 ore, pe aria dintre linia normalului şi curba mediilor valorilor tensionale actuale - valori normale sub 60 mmHg x h/24h;
- Deviaţia standard - valorile crescute au semnificaţia controlului ineficient al TA;
- Raportul efect antihipertensiv minim/maxim - "trough - peak ratio" (T/P) - care pentru determinare necesită două monitorizări, cu placebo (sau fără medicaţie) şi sub tratament. Controlul optim al TA presupune un raport T/P > 50%;
- Un parametru raportat a fi superior raportului T/P este aşa numitul "smoothness index", care identifică controlul adecvat al TA sub tratament sub aspectul omogenizării reducerii sale. Indexul se calculează din raportul DH/SD, unde DH este media TA pe ore şi SD este deviaţia standard pe 24 ore. Indexul ar furniza date clinice mai relevante asupra efectului tratamentului antihipertensiv, pare mai adecvat în compararea diverselor droguri sau regimuri terapeutice şi este mai bine corelat cu regresia HVS sub tratament. Superioritatea indicelui comparativ cu raportul T/P ar decurge din faptul că ia în considerare toate valorile tensionale şi implicit furnizează informaţii asupra reducerii a TA pe 24 ore.

Parametrii furnizaţi de ABPM pot fi clasificaţi astfel:

A) PARAMETRII DE TONICITATE

Se calculează pe:

1. intervalul diurn (07.00-22.00)
2. intervalul nocturn (22.00-07.00)
3. intervalul de 24 ore

- tensiunea arterială sistolică
- tensiunea arterială diastolică
- tensiunea arterială medie
- BP load (sarcina de presiune pe 24 ore): sistolica, diastolica, medie

B) PARAMETRII DE PULSATILITATE

- PP (presiunea pulsului) - diferenţa dintre presiunea sistolică şi diastolică aflată în relaţie directă cu pulsatilitatea fluxului

C) PARAMETRII DE VARIABILITATE

- deviaţia standard (varianta) parametrilor de bază
- indexul diurn (raportul dintre valorile medii diurne şi nocturne)

VALORI NORMALE LA ABPM

Analiza datelor ABPM propune compararea persoanelor sănătoase şi a hipertensivilor pentru obţinerea nivelelor şi profilului tensional de referinţă. TA la normotensivi se caracterizează prin variabilitate pe termen scurt şi pe termen lung. Analiza variabilităţii TA remarcă două elemente importante:

- Variaţii tranzitorii, neregulate, cuplate cu variaţii în acelaşi sens sau în sens invers ale frecvenţei cardiace;
- Oscilaţii ritmice ale TA şi ale frec-

venței cardiace.

În plus, profilul tensional al normotensivului se caracterizează prin:

- Variabilitate a TAS mai mare decât a TAD (in valoare absolută);
- Variabilitate pe termen scurt mai accentuată în cursul zilei decât în cursul nopții;
- În termeni de deviație standard variabilitatea pe termen scurt este de ± 2 DS. Pe 24 ore deviația standard crește progresiv de la normo la hipertensiv;
- Variabilitatea TA, în particular a TAS crește cu vârsta, în special pe termen scurt, în contrast cu comportamentul variabilității frecvenței cardiace;
- "Ritmurile" TA – controlate de factori interni (neuro-umorali) și externi, sunt diferite in funcție de respirație, orar, sezon;
- Ritmul circadian caracteristic al TA, (creșterea tensională în cursul zilei, urmată de scăderea cu nadir la miezul nopții). Valorile cele mai mici sunt între orele 12-3 a.m., media scăderii nocturne a TA variind între 5-15% în funcție de gradul activității zilnice. Acest comportament definește statusul de dipper sau dipping nocturn. Prin comparație, nondipper se refera la o scădere sub 10% a TA nocturne. Staessen et al. (3) recomandă o nouă definiție a fenomenului nondipping în urma analizei bazei de date obținute din studiul a 4765 de subiecți normo și hipertensivi. Studiul efectuat constată o creștere a diferenței de TA zi-noapte în termeni absoluți la hipertensivi, respectiv o creștere de 1,8 mmHg pentru TAS si de 0,4 mmHg pentru TAD, pentru fiecare creștere cu o unitate de deviație standard a TA la determinarea convențională a TA. Pragul de 10% pentru scăderea TA nocturne, corespunzător unui raport noapte-zi de 90% coincide cu 70 și 82 percentile a rapoartelor TAS și TAD la normotensivi. De aceea, studiul lui Staessen sugerează că un raport noapte-zi egal sau mai mare decât unitatea ar fi mai fidel. Acest prag de 100% aproximează 95 percentile a distribuției la populația normotensivă și ar reprezenta limita sub care se definește statusul de nondipper. Reproductibilitatea și semnificația prognostică a acestui prag pentru raportul noapte-zi necesită confirmări ulterioare (3).

Scăderea nocturnă a TA este legată de variația stimulării simpatice. Această stimulare este mai crescută la trezire, astfel se explică comportamentul normal circadian al TA – de creștere gradată spre valorile diurne. De altfel această perioadă se corelează cu creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare, cu creșterea catecolaminelor plasmatice și a agregabilității plachetare.

Sintetizarea datelor din literatura stabilește ca nivele de referință pentru normotensiune și HTA următoarele valori (tab. III și IV).

SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A DETERMINĂRILOR ABPM ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Numeroase studii remarcă fenomenul de nondipping și valori crescute ale TA la ABPM la diabeticii de tip 1, chiar normotensivi la determinarea clinică a TA. Asocierea depinde de factori diverşi – durata afecțiunii metabolice, sex (feminin), prezența microalbuminuriei. Anomaliile TA la ABPM ar putea fi considerate markeri ai riscului crescut la diabetici, dar în acest moment nu se poate susține importanța predictivă pe termen lung. Oricum, afectarea variabilității TA și a frecvenței cardiace poate fi privită ca rezultat al neuropatiei autonome și/sau nefropatiei diabetice și constituie element de valoare inițială și de urmărire sub tratament.

TABELUL III

Valori de referință la monitorizarea continuă ambulatorie a TA

Perioada	Normotensiune	Hipertensiune
24 ore	< 130/80 mmHg	≥ 135/85 mmHg
ziua	< 135/87 mmHg	≥ 140/90 mmHg
noaptea	< 120/75 mmHg	≥ 125/80 mmHg

TABELUL IV

Valori considerate normale la ABPM în funcție de vârstă (4)

Vârsta (ani)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
TAS-24h	122+/-9	121+/-8	120+/-10	124+/-12	127+/-12	133+/-16
TAS diurna	125+/-10	125+/-9	124+/-11	127+/-12	130+/-12	137+/-17
TAD-24h	67+/-7	71+/-5	73+/-7	75+/-7	75+/-4	69+/-9
TAD diurna	70+/-8	74+/-5	75+/-8	77+/-7	77+/-5	71+/-9
SBP load	9+/-14	8+/-11	8+/-10	13+/-16	18+/-19	25+/-20
DBP load	3+/-7	4+/-6	6+/-8	6+/-7	6+/-7	4+/-7

Legenda: valorile sunt exprimate ca medie și deviație standard. TAS - tensiunea arterială sistolică; TAD - tensiunea arterială diastolică; SBP load - sarcina sistolică de presiune, măsurată ca procentul valorilor peste 140 mmHg; DBP load - sarcina diastolică de presiune, măasurată ca procentul valorilor peste 90 mmHg

Pacienții diabetici hipertensivi prezintă mai multe caracteristici clinice specifice:

a. creșterea presiunii pulsului arterial (diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice și a celei diastolice);

b. hipotensiune arterială ortostatică;

c. hipertensiunea nocturnă.

a. Creșterea presiunii pulsului arterial este un bun indicator al scăderii complianței arteriale și apare în special la pacienții diabetici și la vârstnici. La diabetici s-a constatat că o creștere cu 10 mmHg a presiunii pulsului corespunde unei măriri cu 20% a riscului de mortalitate cardio-vasculară, pentru același nivel al tensiunii arteriale sistolice (6).

b. Hipotensiunea ortostatică este datorată în special neuropatiei diabetice vegetative; de multe ori este un factor limitant în tratamentul HTA. La diabeticii cu insuficiență renală cronică, hipotensiunea ortostatică este și un predictor independent de mortalitate.

c. Hipertensiunea nocturnă. Cea mai corectă măsurare diagnostică a tensiunii arteriale este cea efectuată ambulator, înregistrată pe durata a 24 de ore, în mediul de viață al pacientului și în timpul desfășurării activităților sale obișnuite, inclusiv în cursul nopții (5). Prima măsurătoare de acest fel s-a efectuat în anul 1975, iar pentru un pacient diabetic în anul 1982 (6).

Unul dintre aspectele unice ale monitorizării ambulatorii ale TA este abilitatea de a înregistra variațiile diurne ale TA. Aspectul normal este o scădere de aproape 10-20% în timpul nopții, care coincide cu orele de somn și este cunoscută ca dipping. La aproximativ 25% dintre diabeticii hipertensivi se observă un aspect nondipping, scăderea tensională nocturnă fiind absentă. Unii autori au folosit o clasificare care să identifice persoane care au o scădere excesivă a TA (dipperi extremi a căror TA nocturnă scade cu mai mult de 20%) sau chiar o creștere (risers) (7). O întrebare importantă este semnificația patologică a acestor aspecte și relevanța lor clinică. Sunt câteva căi potențiale prin care aspecul nondipping poate modifica prognosticul. Prima, dacă presiunea diurnă este utilizată ca nivel de referință nondipperii prin definiție sunt expuși la o TA crescută care poate determina afectări ale organelor țintă. In al doilea rând nondipperii vor avea o scădere modestă a TA față de dipperi. O creștere excesivă matinală are semnificație patogenică deci, având în vedere acest criteriu, non-diperri ar trebui să fie printre cei cu risc redus (8). În al treilea rând, dacă o scădere excesivă a TA nocturne este asociată cu afectări ischemice ale diferitelor organe, nondipperii sunt mai puțin expuși la acestea decât dipperii.

Un alt aspect este cum ar trebui interpretată TA nocturnă. Dipping și nondipping este o clasificare binară și chiar dacă este utilă pentru decizia terapeutică, limita de separaţie dipper/nondipper este arbitrară. Întrebarea este cât de importantă este măsurarea TA nocturnă la pacienţii hipertensivi. Chiar dacă se constată o creştere TA diurne, este oare necesar să se identifice şi creşteri ale TA nocturne? Din punct de vedere ştiinţific răspunsul la această întrebare este dacă monitorizarea continuă pe 24 ore este un factor predictiv pentru riscul cardiovascular mai important decât monitorizarea doar diurnă, caracteristică care până acum nu a fost demonstrată.

Un alt aspect este cum trebuie interpretată TA nocturnă. Trebuie utilizată clasificarea binară dipper/nondipper, sau trebuie utilizată *night : day ratio*, sau nivelul absolut al TA nocturne?

Aceste 3 puncte de vedere a datelor pot clasifica pacienţii în mod diferit şi nu există un răspuns clar care este mai importantă din punct de vedere al riscului şi al tratamentului.

Cea mai precoce modificare a tensiunii arteriale ambulatorii descrisă la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 normotensivi şi normoalbuminurici este diminuarea scăderii fiziologice a valorilor tensionale în cursul nopţii, fenomen numit „non-dipper". Acest fenomen se defineşte ca fiind o scădere relativă a tensiunii arteriale nocturne mai mică de 10% din valoarea diurnă, atât pentru TA sistolică, cât şi pentru cea diastolică. Fenomenul „non-dipper" este considerat o manifestare precoce a neuropatiei diabetice vegetative şi constă în menţinerea pe timpul nopţii a tonusului simpatic la niveluri ridicate, apropiate celor diurne, spre deosebire de subiecţii de control, la care se constată predominanţa nocturnă a activităţii parasimpatice pe fondul scăderii fiziologice a tonusului simpatic. Pe baza unui studiu de metaanaliză se presupune că la persoanele cu DZ tip 1 şi nefropatie incipientă creşterea TA nocturne duce la apariţia microalbuminuriei. Pe de altă parte cele două condiţii pot apărea concomitent (5).

Este important de determinat dacă HTA nocturnă apare înaintea microalbuminuriei sau simultan în vederea stabilirii riscului progresiei nefropatiei, ştiind că această boală este influenţată de valorile tensionale mai mult decât de valorile glicemiei. Dacă creşterea tensională nocturnă, manifestată ca HTA nocturnă determină microalbuminurie, această observaţie este utilă ca un marker potenţial al nefropatiei şi poate furniza un raţionament pentru tratamentul persoanelor susceptibile înaintea instalării microalbuminuriei. Mai multe studii au constatat o rată de declin a funcţiei renale mai crescută la pacienţii non – dipper comparativ cu lotul de control: 7,9 mL/min/an vs. 2,9 mL/min/an (9).

Tensiunea arterială ambulatorie este crescută la pacienţii diabetici care au o rată crescută de excreţie a albuminei (microalbuminurie sau proteinurie clinică), chiar în absenţa unor modificări detectabile ale TA clinice; aceste creşteri sunt corelabile cu severitatea retinopatiei diabetice şi a neuropatiei vegetative (10).

Tensiunea arterială ambulatorie este crescută la pacienţii diabetici care au o rată crescută de excreţie a albuminei (microalbuminurie sau proteinurie clinică), chiar în absenţa unor modificări detectabile ale TA clinice; aceste creşteri sunt corelabile cu severitatea retinopatiei diabetice şi a neuropatiei vegetative (11).

Cunoaşterea cât mai exactă a cauzelor şi mecanismelor hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1 are importanţă practică decisivă, descifrarea lor constituind baza tratamentului antihipertensiv.

Momentul diagnosticului hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1 este după mai mulţi ani de evoluţie a bolii. Hipertensiunea arterială este de obicei secundară nefropatiei şi afectează până la 30% din cazuri. Momentul apariţiei poate fi anticipat prin urmărirea modificărilor tensionale circadiene. O creştere a tensiunii arteriale sistolice nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a tensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1. O creştere precoce a tensiunii arteriale nocturne poate avea un rol cheie în depistarea precoce a nefropatiei diabetice. Creşterea tensiunii arteriale, la început numai a tensiunii arteriale sistolice, în timpul somnului, influenţează circulaţia glomerulară, determinând modificări hemodinamice intrarenale cu evoluţie spre microalbuminurie şi distrucţie a structurii (11).

Asocierea la diabetul zaharat tip 1 a tensiunii arteriale agravează prognosticul acestor pacienţi şi creşte rata mortalităţii, scurtând durata vieţii şi, de aceea, un mijloc esenţial de ameliorare al prognosticului, egal ca importanţă cu un bun control glicemic, este reducerea la cât mai mulţi pacienţi a valorilor tensiunii arteriale sub 130/80 mmHg (1).

Studii anterioare au demonstrat că pacienţii cu DZ tip 1 pot prezenta valori nocturne crescute ale TA şi această creştere poate fi datorată hiperinsulinismului (12).

Întrebarea este dacă controlul strict al DZ tip 1, determinând hiperinsulinism şi hipoglicemie subclinică nocturnă, poate cauza creştere a TA nocturne, comparativ cu terapia convenţională?

Concluziile DCCT au stabilit beneficiile terapiei intensive insulinice pentru normalizarea valorilor glicemice (DCCT) (13). Pentru a întârzia complicaţiile microvasculare şi neurologice, această terapie a fost recomandată pentru toţi pacienţii cu DZ tip1. Din păcate, frecvenţa şi severitatea episoadelor hipoglicemice este crescută în acest regim terapeutic. Insulinoterapia in schema intensificata, pentru menţinerea unor glicemii aproape de normal poate determina deterioararea mecanismelor de contrareglare a hipoglicemiei şi hipoglicemii neconştientizate. Atât la subiecţii normali cât şi la pacienţii cu DZ tip1 o scurtă perioadă de hipoglicemie moderată reduce răspunsul hormonal şi simptomatologia în timpul zilei următoare după hipoglicemia indusă experimental. În tratamentul intensiv contrareglarea şi simptomele hipoglicemice apar la nivele glicemice mai mici decât la terapia convenţională.

Diabetul tip 1 şi HTA se asociază, fapt demonstrat de mai multe trialuri clinice, iar hiperinsulinemia poate fi considerată cauză de hipertensiune. Peters et al. au demonstrat că pacienţii cu DZ tip 1 pot prezenta valori tensionale nocturne crescute, dar această creştere nu este legată de hiperinsulinemie, ci de creşterea catecolaminelor serice (14).

Într-un studiu publicat în 1998, Azar et al. au pornit de la ipoteza conform căreia un pacient cu control strict al glicemiei, care poate fi însoţită de hipoglicemii nocturne subclinice cu creştere a catecolaminelor poate determina creşterea TA în DZ tip 1 cu tratament intensiv (9). Rezultatele monitorizării continue a TA au fost diferite la pacienţii cu DZ tip 1 care au primit tratament intensiv faţă de cei cu terapie convenţională cu insulină. La pacienţii cu tratament intensiv declinul fiziologic nocturn a TA sistolice şi diastolice a fost diminuat faţă de pacienţii cu tratament convenţional. Nu au fost diferenţe între măsurătorile diurne la cele două grupuri.

Din alt punct de vedre, multe studii au demonstrat că nu există corelaţii semnificativ statistic între hiperinsulinemie şi creşterea TA. Peters et al. au demonstrat că această creştere a TA nocturne nu este determinată de hiperinsulinemie, ci de creşterea nivelului catecolaminelor serice. Un argument împotriva rolului insulinei vine şi din studiile pe pacienţi cu insulinom. La fel ca şi pacienţii cu insulinom (şi spre deosebire de diabeticii tip 2), pacienţii cu DZ 1 au hiperinsulinemie care nu este dată de insulinorezistenţă.

În final, cu sau fără o hiperinsulinemie nocturnă la pacienţii trataţi intensiv, o stare relativă de hipoglicemie poate apare şi poate determina creşterea catecolaminelor care pot duce la creşteri ale TA nocturne. Faptul că atât TA nocturnă cât şi frecvenţa cardiacă crescute au fost prezente la pacienţii trataţi intensiv demonstrează un nivel crescut al catecolaminelor în acest grup comparativ cu cel tratat convenţional. Alte studii au demonstrat modificări ale catecolaminelor serice la diabetici (15).

Prezenţa microalbuminuriei în DZ tip 1 indică apariţia nefropatiei incipiente, iar HTA este de obicei absentă. Conform definiţiilor actuale ale HTA (≥ 129/79 mmHg, în cursul determinărilor obişnuite), persoanele cu DZ tip 1 susceptibile pentru boală renală vor avea HTA după apariţia microalbuminuriei. Studii mai recente au demonstrat la monitorizarea ambulatorie automată a TA la pacienţii cu DZ tip 1 şi microalbuminurie creşteri nocturne ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) faţă de pacienţii cu DZ tip 1 fără microalbuminurie. Aceste studii au demonstrat că persoanele cu DZ tip 1 şi nefropatie incipientă asociază de obicei HTA nocturnă. Pe baza unui studiu anterior "cross-sectional" se sugereaza că la persoanele cu DZ tip 1 şi nefropatie incipientă creşterea TA nocturne duce la apariţia microalbuminuriei (16). Pe de altă parte cele două condiţii pot apărea concomitent. Este important de determinat dacă HTA nocturnă apare înaintea microalbuminuriei sau simultan în vederea stabilirii riscului progresiei nefropatiei, ştiind că această boală este influenţată de valorile tensionale mai mult decât de valorile glicemiei (17). Dacă creşterea tensională nocturnă, manifestată ca HTA nocturnă determină microalbuminurie, această observaţie este utilă ca un marker potenţial al nefropatiei şi poate furniza un raţionament pentru tratamentul persoanelor susceptibile înaintea instalării microalbuminuriei.

Într-un studiu publicat în 2002, Lurbe et al. au demonstrat că la pacienţi cu DZ tip 1 cu creştere a TAS nocturne se observă o predispoziţie spre microalbuminurie. În contrast la pacienţii cu scădere tensională normală în cursul nopţii progresia spre microalbuminurie este puţin probabilă (18).

Valoarea predictivă pozitivă a profilului tensional nocturn anormal pentru progresia spre microalbuminurie a fost de 22% la evaluarea iniţială şi 32% la evaluarea finală. Analiza statistică a indicat că riscul progresiei spre microalbuminurie diferă semnificativ la pacienţii cu profil tensional nocturn normal faţă de pacienţii cu profil tensional nocturn anormal. În acest studiu riscul microalbuminuriei în grupul cu profil tensional nocturn normal a fost cu 70% mai mic decât în grupul cu TA nocturnă modificată. La evaluarea iniţială şi pe parcurs valorile HbA1c au fost mai mari la pacienţii care au dezvoltat în final microalbuminurie. Deci riscul microalbuminuriei, marker al bolii renale în DZ tip 1 este foarte jos la pacienţii care rămân normotensivi. O creştere a TAS nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a TA în DZ tip 1. O creştere precoce a TA nocturne poate avea un rol cheie în depistarea nefropatiei diabetice. Creşterea TA, la început numai a TAS, în timpul somnului influenţează circulaţia glomerulară determinând modificări hemodinamice intrarenale cu evoluţie spre microalbuminurie şi distrucţie a structurii (19).

Controlul metabolic precar accelerează progresia bolii renale la pacienţii cu DZ tip 1. Ştiind că creşteri precoce ale TA preced microalbuminuria autorii sugerează că indiferent de controlul metabolic, o creştere a TA nocturne are un rol cheie în apariţia microalbuminuriei la pacienţii cu DZ tip 1. Potenţialul semnificaţiei clinice a scăderii TA nocturne este asociat cu scăderea a 70% a riscului microalbuminuriei. Deci o scădere normală a TA nocturne este un marker puternic al stabilităţii bolii. Evaluarea riscului nefropatiei în stadiile incipiente ale DZ tip 1 oferă cele mai bune premise pentru a preveni progresia spre microalbuminurie.

CONCLUZII

Cunoaşterea cât mai exactă a cauzelor şi mecanismelor hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1 are importanţă practică decisivă, descifrarea lor constituind baza tratamentului antihipertensiv.

Momentul diagnosticului hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1 este după mai mulţi ani de evoluţie a bolii. Hipertensiunea arterială este de obicei secundară nefropatiei şi afectează până la 30% din cazuri. Momentul apariţiei poate fi anticipat prin urmărirea modificărilor tensionale circadiene. O creştere a tensiunii arteriale sistolice nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a tensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1.

Potenţialul semnificaţiei clinice a scăderii TA nocturne este asociat cu scăderea cu 70% a riscului microalbuminuriei. Deci o scădere normală a TA nocturne este un marker puternic al stabilităţii bolii. În schimb, o creştere a TAS nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a TA în DZ tip 1. O creştere precoce a TA nocturne poate avea un rol cheie în depistarea progresiei spre nefropatia diabetica. Această modificare, fiind utilă in calitate de marker potenţial al nefropatiei şi poate furniza un raţionament pentru tratamentul persoanelor susceptibile înaintea instalării microalbuminuriei.

În esenţă, evaluarea riscului nefropatiei în stadiile incipiente ale DZ tip 1, prin monitorizare periodică continua a TA, oferă cele mai bune premise pentru a preveni progresia spre microalbuminurie.

BIBLIOGRAFIE

1. *** European Society of Cardiology. *Guidelines for the Management of the Arterial Hypertension 2007*. www.escardio.org
2. Ernst ME, Bergus GR. Noninvasive 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. Overview of technology and clinical applications. *Pharmacother* 2002 ; 22 (5) : 597-612.
3. Staessen JA, O'Brien E. Will generic hypertension guidelines reduce the proliferation of directives ? *Heart* 2007 ; 93 : 775-777.
4. Zachariach PK, Sheps SG, Bailey KR et al. Ambulatory blood pressure and blood pressure load in normal subjects. *Am J Hypertens* 1989 ; 2 : 50.
5. Iyengar SK, Fox KA, Schachere M et al. Linkage analysis of candidate loci for end-stage renal disease due to diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 (Suppl) : S195-S201.
6. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes MS et al. Autonomic disfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 989-993.
7. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin : results from the HALT study. *Hypertension* 2000 ; 35 : 787-794.
8. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401-1406.
9. Azar ST, Birbari A. Nocturnal blood pressure elevations in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy, compared with that in patients receiving conventional insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3190-3193.
10. Lurbe E, Rdon J. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J* 2002 ; 37 (11) : 12-14.

11. Brotman DJ, Girod JP, Thomas S et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Eng J Med* 2003 ; 348 : 260-264.
12. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes : analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1151-1157.
13. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006 ; 12 (Suppl. 1) : 34-41.
14. Peters A, Gromeier S, Kohlmann T, Look D, Kerner W. Nocturnal blood pressure elevation in related to adrenomedullary hyperactivity ; but not to hyperinsulinemia, in nonobese normoalbuminuric type 1 diabeties. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 307-312.
15. Del Rio G, Baldini A, Carani C, Della Casa L Adrenomedullary hyperactivity in type 1 diabetic patients before and during continuous subcutaneous insulin treatement. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 555-559.
16. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 1993 ; 21 : 227-235.
17. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria : a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994 ; 43 : 1248-1253.
18. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes *N Engl J Med* 2002, 37 : 797-805.
19. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1329-1333.

NOUTĂŢI

RELAŢIA DINTRE HEMANGIOMUL INFANTIL ŞI RETINOPATIA PREMATURULUI - O NOUĂ DIRECŢIE DE CERCETARE ?

Relaţia dintre hemangiomul infantil şi retinopatia prematurului este un subiect mult discutat atât datorită consecinţelor grave asupra calităţii vieţii copilului cât şi datorită posibilităţilor terapeutice. La John Dempsey Hospital, o echipă de medici au făcut un studiu retrospectiv în care au inclus copiii născuţi pe o perioadă de 5 ani. Parametrii luaţi în discuţie au inclus date demografice (vârsta gestaţională, greutatea la naştere şi sexul copilului) cât şi tratamentul cu steroizi pre/post natal. Pacienţii au fost examinaţi în vederea identificării prezenţei hemangioamelor şi s-a notat prezenţa şi numărul leziunilor. De asemenea, s-au efectuat analize adiţionale în vederea identificării factorilor de risc. Resultatele au fost următoarele : din nou născuţii cu greutate mai mică de 1250 grame doar 86,4% au supravieţuit. Dintre aceştia, 13,9% au prezentat hemangioame la externare. Hemangioame multiple au fost prezente în 28,5% din cazuri. În acelaşi timp s-a arătat că factori precum vârsta gentaţională mică, greutatea mică la naştere, tratamentul post natal cu steroizi pot fi consideraţi predictori ai retinopatiei prematurului, în timp ce folosirea prenatală a steroizilor, rasa şi sexul nu sunt corelate cu această patologie.Un alt aspect subliniat în acest studiu este lipsa corelaţiei semnificative între numărul şi mărimea hemangioamelor şi stadiul retinopatiei prematurului. Astfel, acest studiu aduce informaţii utile care pot fi folosite în îmbunătăţirea abordării terapeutice a retinopatiei prematurului şi, în acelaşi timp, subliniază importanţa factorilor de risc şi a prevenirii acestora. (Vijayakumar P, Ramesh V, Rosenkrantz TS. Infantile hemangiomas and *retinopathy of prematurity* : possible association. *Pediatrics* 2009 ; 123 : 484-489).

Ecaterina Enache

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 2

THE GLYCEMIC CONTROL AND TEMPORAL CHARACTERISTICS OF DIABETES AS RISK FACTORS FOR THE OCCURENCE OF DIABETIC RENAL DISEASE

N.M. Panduru[1,2], Laura Ioana Chivu[3], R.D. Chivu[3], D.F. Albu[3], Ioana Anca Bădărău[3], Daniela Adriana Ion[3]
1. "N.C. Paulescu" National Institute of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases Bucharest
2. University of Medicine and Pharmacy Craiova
School of Medicine
3. "C. Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest
School of Medicine
Department of Pathophysiology

THE GLYCEMIC CONTROL AND TEMPORAL CHARACTERISTICS OF DIABETES AS RISK FACTORS FOR THE OCCURENCE OF DIABETIC RENAL DISEASE (Abstract) : Diabetes is one of the most spread pandemy, which affects nowadays the world, its incidence increasing globally. The chronic complications of diabetes are extremely important, out of which the diabetic kidney disease (DKD) being by far the most expensive and severe. On the basis of statistic studies, we tried to identify the risk factors within some epidemiological studies. The research started in two directions : the hypothesis of environmental factors and associated diseases and the hypothesis of genetic factors. In this article we are trying to assess the role of glycaemic control, age, total duration and post-pubertal duration of diabetes as risk factors for diabetic nephropathy. The glycaemic control proved to be an essential risk factor in developing microvascular complications and DKD, the "normal" glycaemia being the only limit below which there are no microvascular complications. We do not know for sure exactly the role played by the total duration of diabetes and age in developing the diabetic nephropathy as well as other microvascular complications. The age of onset and the post-pubertal duration seem to be better associated to the development of nephropathy, but the causality has not been demonstrated yet. These are a part of the 21 risk factors quoted in the speciality literature as influencing the occurrence of DKD. **Key words** : DIABETIC NEPHROPATHY, RISK FACTOR, GLYCAEMIA, AGE, DURATION

Diabetes is one of the most spread pandemy which affects nowadays the world. The number of patients who are suffering from diabetes increased from 30 million in 1985 to 190 million in 2003 and is estimated to get to 350 million until 2025. Only in the United States of America, one of three people born in 2000 is a future patient suffering from diabetes during life time. Globally, diabetes is responsible for 3 million of deaths/year, out of which 20% of them are caused by end stage renal disease (end stage renal disease – ESRD) and these figures will increase with 50% in the next 10 years. Diabetes is one of the most common causes of renal insufficiency, being responsible of almost 44% of the new cases of renal failure in the United States of America. A chronic renal disease may develop even when diabetes is controlled (chronic kidney disease - CKD).

Most of diabetic patients do not develop an end stage renal disease that is severe enough to grow worse into a renal insufficiency. Yet, at present, in the United States of America, about 18 million people suffer from diabetes and about 180.000 suffer from renal insufficiency as a cause of diabetes.

In 2007, there were over 40000 patients who needed renal replacement therapy (RRT) in the United Kingdom, where the percentage of patients suffering from diabetic renal disease as a cause of renal failure was smaller (19%) compared to the United States of America or Japan. The biggest percentage of patients with RRT caused by diabetes was registered in Wales (26%). During 2000-2006, the total number of patients with renal insufficiency increased with 35%, while the number of patients with RRT increased about 7 times in 2006 comparing to 1982.

In the rest of Europe, according to ERA-EDTA annual report in 2005, patients with renal replacement caused by diabetes represented between 5% of the total patients with RRT in Iceland and 34, 9% in Finland.

The survival of patients included in dialysis programs also varies according to the geographical area they come from, being of 40% at the age of 3 years old.

According to these data, we observe that the diabetic renal disease is a global public health problem, requiring a detailed study and the fact that there are differences concerning its incidence and evolution between different world areas. These differences have been studied for more than twenty years, trying to be explained by the presence of environmental or genetic factors that can modify the occurrence and evolution of the disease, these ones being named risk factors. On the basis of statistic studies, we also tried to identify them within some epidemiological studies, the research starting in two directions: the hypothesis of environmental factors and associated diseases and the hypothesis of genetic.

In the early 1970' and 1980', the idea according to which the glycaemic control is one of the essential factors in the occurrence of microvascular complications appeared (1) (Table I). During the same period, in other studies, it was demonstrated the correction of the renal tubular reabsorption dysfunctionality in diabetic patients by amelioration of glycaemic control, improvement expressed by the decrease of the urinary elimination of beta-2 microglobulin and lysosyme. Yet, the fact that the improvement of glycaemic control can delay or prevent the development of the diabetic microangiopathic complications, it was general accepted, but not proved so far. There were even authors who doubted the role of glycaemic control in developing microangiopathic complications, due to the publication of several reports regarding some cases of diabetic nephropathy in patients with diabetes type 1 during a period with improved glycaemic control (2) or, in other cases, the absence of progress blockage, or even that of the retinopathy initial aggravation, following the intensive treatment or by continuous subcutaneous insulin infusion (3,4). In this scientific climate, where we foresaw an obvious risk factor for diabetic nephropathy, but for which the incontestable proofs did not exist (5,6) or moreover, there were some opposite signals, some randomized clinic studies were needed in order to clarify the answer to some important questions: is it possible that the diabetic intensive treatment influence the occurrence of diabetic nephropathy or microvascular complications? If it is, then an optimum metabolic control can lead to the cease or regression of wounds? Except for the glycaemia, are there any other risk factors (7)?

TABLE I

Studies concerning the role of the glycemic control as risk factor for DKD

The conclusion of the study concerning the role		It does not influence DKD	It is a risk factor for DKD
Reference	The glycemic control	3,43,44	45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56, 57,58,59,60,61,62

In 1983, the National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of U.S.A. started one of the biggest research up to present regarding the diabetes mellitus type 1 and its complications - DCCT. In this research, 1441 patients were included, but after an average follow-up of 6,5 years, we noticed that patients who received intensive insulin therapy (more than 3 insulin injections/day or an insulin pump), accompanied by a decrease of glycosylated haemoglobin from about 9% at about 7% (difference statistically significant - $P<0.001$), we obtained a regression of microalbuminuria occurrence (30-300 mg/24 hours) of 39% and of macroalbuminuria (≥300 mg/24 hours) with 54% compared to patients with conventional therapy (one or two insulin injections/day) (8). It was also reported a regression of other microvascular complications - retinopathy (76%) and neuropathy (60%). These data connected to some other (9) proved the fact that hyperglycaemia is an important risk factor for diabetic nephropathy and the intensive treatment of hyperglycaemia can decisively influence the occurrence and development, but it cannot lead to the regression of microvascular complications.

Concerning other possible risk factors, their existence started to be suspected because in the case of nephropathy, the reduction of progression was lower comparing to the other microvascular complications. The disappearance of a complication did not happen, despite the glycosylated haemoglobin decrease, or the glycosylated haemoglobin level did not decreased sufficiently.

Later on, other studies will be published in order to prove that, in a certain percentage of cases, we can obtain the regression or at least the cease of DKD, using a multifactorial intervention, addressed to hyperglycaemia but also to the blood pressure, accompanied by a hypoproteic diet and the cease of smoking, these ones confirming, in fact, the existence of other risk factors for diabetic nephropathy (10).

One of the first studies which tried to answer to this question concerning the minimum level of HbA1C that should be reached for the DKD avoidance or regression, was that of A. Krolewski, who considered that the risk of microalbuminuria increases suddenly from haemoglobin A1C values over 8.1%, suggesting the fact that efforts should concentrate on the decrease of the glycosylated hemoglobin below this value (11). Within another study - Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, conducted on 353 patients, after a 6 years follow up, we tried to explore the connection between HbA1 (or HbA1C), the duration of the disease and the development of microvascular complications, coming to the conclusion that it is necessary a period of 42 years at a HbA1C with 1,62% above the normal level, 28 years with a HbA1C with 2,4% above the normal level, 21 years with a HbA1C with 3,6% above the normal level and 18 years with HbA1C of 4% above the normal level for the developing of microvascular complication (12). These data suggest the fact that the risk for microvascular complications remains even at HbA1C values lower than 8,1%. Another study, only on 102 patients, followed up for 7.5 years, showed that the risk for nephropathy occurrence is lower at HbA1C <7%, but other microvascular complications can emerge - e.g. neuropathy (13). The re-evaluation data of the diabetes control and complications trial (DCCT), concerning the stratification of risk for diabetic nephropathy and microvascular complications, according to the A1C glycosylated haemoglobin level showed that the decrease rate of the relative risk for these complications is the same for values below 8 and bigger than 8. This came to confirm the idea that the only level below which there is no microvascular complications risk is the "normal" value, up to this value being recorded continuous decreases of risk complications, with a slight continuous increase of the risk for hypoglycaemias (14).

This represented the climax, from now on the scientific discussions taking into consideration other questions concerning glycaemia: which is the normal value of glycaemia? Which are the best therapeutic methods to decrease HbA1C to a more normal value, without severe hypoglycaemias (15,16,17)? Has the postprandial hyperglycaemia any role in microvascular complications risk? For the first two questions, the discussions are intense. Concerning the third one, we know that at values of HbA1C <7.3%, the postprandial glycaemia represent about 70% of the total HbA1C, the percentage decreasing at 30% for HbA1C >10.2% (18). Due to the fact that the postprandial glycaemia is an important determinant of HbA1C, even at values of HbA1C over 10% and that any form of glycaemia above normal predisposes to the development of diabetic nephropathy, postprandial hyperglycaemia should be a risk factor for DKD. Yet, this was proved wrong by an extensive analysis of the DCCT data, showing that glycaemic variability is not an additional risk factor for DKD (19).

As we pointed out previously, the study of other risk factors was started since the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). One of the first risk factors complementary to glycaemic control was the duration of diabetes. It was demonstrated in a study as far back as 1983 that microalbuminuria develops depending on diabetes duration, retinopathy, but not nephropathy as well, being more frequent in patients with glycosylated haemoglobin higher than 11% and whose diabetes duration was longer than 5 years. Berglund J et al. performed a study which proved that microalbuminuric patients were younger at the disease onset, but without existing any difference between the patients without microalbuminuria and microalbuminuric patients regarding the diabetes duration. Between these two articles it is a controversy concerning the role of diabetes duration as a risk factor for diabetic nephropathy appearing though as a new idea - the age of diabetes onset. Another article of Christlieb AR suggested that nephropathy is more addicted to the age than to the duration of diabetes.

Also, at the end of the '80 there were studies indicating the fact that the post-pubertal duration of diabetes might be a more accurate determinant for the development of microvascular complications comparing with the overall duration, the importance of the latter seeming minor. After a few years of studies, there have appeared more aspects of the duration of diabetes as a risk factor for microangiopatic complications - overall duration of diabetes, age at debut, post-pubertal duration. The overall duration, age at debut, post-pubertal duration of diabetes mellitus was suggested to be risk factors for diabetic renal disease in several articles (20,21,22,23,24,25,26, 27,29), while others argue or modulate this association (30,31,32,33) (Table II).

According to Joslin Diabetes Centre, the structure of microalbuminuria incidence taking into consideration the duration of IDDM suggests the fact that there should be two subsets of patients with diabetic nephropathy, one with rapid occurrence and one with late occurrence. Patients with late occurrence of the diabetic renal disease have a low risk of progression to the end stage renal disease (ESRD) (34). According to Steno Diabetes Centre, the prevalence of diabetic nephropathy was of 21% after the age of 20-25 years for the duration of diabetes, followed by a regression up to 10% after the age of 40 years, having two incidence groups, one after 16 years old and another one after 32, being very low after 35 years of diabetes duration (35). Within the Pittsburgh EDC study, the incidence of nephropathy proved to be increasing parallel to the duration of diabetes (36). Out of these data, we conclude that we do not know precisely the role played by the total duration of diabetes and the age in the development of diabetic nephropathy as well as of the other microvascular complications; in the case of retinopathy, the duration of diabetes seems to play a more important role. The age at onset and the post-pubertal duration seem to be more associated to the development of nephropathy, but the causality has not been proved yet (37,38).

TABLE II

Studies concerning the role of total duration, the debut age, the post-pubertal duration of diabetes and the patient age as risk factors for DKD

The conclusion of the study concerning the role	Reference	
	It does not influence DKD	It is a risk factor for DKD
Total duration of diabetes	56,59,61	48,49,50,51,52,53,54,55,56,57
Debut age	60	50,51,55
Post-pubertal duration	57,61	49
Age	56	54,56,57

Ebeling P et al. showed that from the point of view of diabetes duration, the systolic pressure, HbA1C and the triglycerides level can explain only approximatively 31% of the microalbuminuria variations, while the diabetes duration, age and triglycerides can explain only 46% of the retinopathy cases and 31% of the diabetic neuropathy cases (39). Therefore, there are other risk factors too (for the diabetic renal disease being quoted 21 factors in the speciality literature), which are possible to influence the occurrence of diabetic nephropathy, the most important ones being: hyperfiltration (40), hypertension (41), microalbuminuria (42) for which the causality is very strong, as well as dyslipidemia, smoking, male sex and proliferative retinopathy, with a present relation of association but not a proved causality one.

ACKNOWLEDGMENTS

This work is part of a grant of National Council of Scientific Research in High Education CNCSIS - PNCDI - II - RU - TD - 66/2007 and Dinu Patriciu Foundation.

REFERENCES

1. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int* 1982; 21 (5): 714-720.
2. Ellis D, Avner ED, Transue D, Yunis EJ, Drash AL, Becker DJ. Diabetic nephropathy in adolescence: appearance during improved glycemic control. *Pediatrics* 1983; 71 (5): 824-829.
3. Bell PM, Hayes JR, Hadden DR, Archer DB. The effect of plasma glucose control by continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy on retinal morphology and urinary albumin excretion. *Diabete Metab* 1985; 11 (4): 254-261.
4. *** The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311(6): 365-372.
5. Young CW. Rationale for glycemic control. *Am J Med* 1985; 79 (3B): 8-11.

6. Ciavarella A, Vannini P, Flammini M, Bacci L, Forlani G, Borgnino LC. Effect of long-term near-normoglycemia on the progression of diabetic nephropathy. *Diabete Metab* 1985 ; 11 (1) : 3-8.
7. Gomez F, Chabot V. Diabetes mellitus : the role of metabolic control in the prevention of complications. *Schweiz Med Wochenschr* 1983 ; 113 (38) : 1342-1345.
8. *** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 (14) : 977-986.
9. Kawamori R, Kamado K, Kamada T. Recent progress in the treatment of diabetic nephropathy : importance of strict glycemic control on the regression of diabetic nephropathy. *J Diabet Complications* 1991 ; 5 (2-3) : 88-90.
10. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001 ; 60 (1) : 277-283.
11. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 ; 332 (19) : 1251-1255.
12. Orchard TJ, Forrest KY, Ellis D, Becker DJ. Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 (16) : 1851-1856.
13. Reichard P. Are there any glycemic thresholds for the serious microvascular diabetic complications ? *J Diabetes Complications* 1995 ; 9 (1) : 25-30.
14. *** Diabetes Control and Complications Trial Study Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications : the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996 ; 45 (10) : 1289-1298.
15. Davidson JA. Treatment of the patient with diabetes : importance of maintaining target HbA(1c) levels. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 (12) : 1919-1927.
16. Aoki TT, Grecu EO, Arcangeli MA, Benbarka MM, Prescott P, Ahn JH. Chronic intermittent intravenous insulin therapy : a new frontier in diabetes therapy. *Diabetes Technol Ther* 2001 ; 3 (1) : 111-123.
17. Skyler JS. The economic burden of diabetes and the benefits of improved glycemic control : the potential role of a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000 ; 2 Suppl 1 : S7-12.
18. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients : variations with increasing levels of HbA(1c). *DiabetesCare* 2003 ; 26 (3) : 881-885.
19. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 (7) : 1486-1490.
20. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedüs L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N Engl J Med* 1986 ; 314 (11) : 665-670.
21. Raskin P. Tight glycemic control ? Negative. *Hosp Pract* 1992 ; 27 Suppl 1 : 21-24.
22. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985 ; 312 (10) : 617-621.
23. Billault BM, Passa PL. Factors associated with diabetic microangiopathy : a study of 157 type I (insulin-dependent) diabetic patients. *J Diabet Complications* 1991 ; 5 (4) : 238-243.
24. Dahl-Jřrgensen K, Bjřro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992 ; 41 (4) : 920-923.
25. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Metaanalysis of the effects of intensive glycemic control on late complications of type I diabetes mellitus. *J Curr Clin Trials* 1993 ; 60.
26. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1993 ; 44 (4) : 855-859.

27. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA* 1994 ; 272 (8) : 600-606.
28. Mogensen CE. Renoprotection in diabetes. With special reference to insulin-dependent patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1995 ; 125 (51-52) : 2471-2478.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 (1 Pt 2) : 90-96.
30. Ebeling P, Koivisto VA. Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetol* 1997 ; 34 (1) : 33-38.
31. Kullberg CE, Arnqvist HJ. Glycemic control in patients with type I diabetes and normoalbuminuria after long diabetes duration. *J Diabetes Complications* 1997 ; 11 (3) : 151-157.
32. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001 ; 50 (12) : 2842-2849.
33. Ratner RE. Glycemic control in the prevention of diabetic complications. *Clin Cornerstone* 2001 ; 4 (2) : 24-37.
34. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence : outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001 ; 139 (6) : 804-812.
35. Bouhanick B, Raguin H, Rohmer V, Ebran JM, Simard G, Limal JM. Description of micro-angiopathy in children with type 1 diabetes mellitus : a 19-year retrospective study. *Diabetes Metab* 2003 ; 29 (4 Pt 1) : 395-402.
36. *** Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 ; 290 (16) : 2159-2167.
37. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes : a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004 ; 27 (4) : 955-962.
38. Cusick M, Chew EY, Hoogwerf Bet al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int* 2004 ; 66 (3) : 1173-1179.
39. Vasović O, Zamaklar M, Lalić K, Milosević D, Zikić L, Popović L. Effect of glycemic control on microalbuminuria and arterial blood pressure in patients with type 1 diabetes. *Med Pregl* 2005 ; 58 (11-12) : 572-575.
40. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006 ; 12 Suppl 1 : 34-41.
41. Stadler M, Auinger M, Anderwald C et al. Long-term mortality and incidence of renal dialysis and transplantation in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 (10) : 3814-3820.
42. Krempf M. Specifics of diabetic nephropathy, viewpoint in diabetology : trends of diabetic nephropathy in diabetes. *Nephrol Ther* 2006 ; 2 Suppl 3 : S190-192.
43. Sampaio E, Almeida HG, Delfino VD. Nephropathy and retinopathy in type 1 diabetics assisted by a universitary multiprofessional program. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007 ; 51 (3) : 410-418.
44. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 (3) : 461-469.

45. Likitmaskul S, Wacharasindhu S, Rawdaree P et al. Thailand diabetes registry project: type of diabetes, glycemic control and prevalence of microvascular complications in children and adolescents with diabetes. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 1: S10-16.
46. Pontuch P, Vozár J, Potocký M, Krahulec B.Relationship between nephropathy, retinopathy, and autonomic neuropathy in patients with type I diabetes. *J Diabet Complications* 1990; 4 (4): 188-192.
47. Olsen BS, Sjřlie A, Hougaard P et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000; 14 (6): 295-300.
48. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986; 35 (12): 1332-1339.
49. Lepore G, Bruttomesso D, Nosari I, Tiengo A, Trevisan R. Glycaemic control and microvascular complications in a large cohort of Italian Type 1 diabetic out-patients. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15 (4): 232-239.
50. Esmatjes E, De Alvaro F, 'Estudio Diamante' Investigators. Incidence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetic patients in Spain: 'Estudio Diamante'. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57 (1): 35-43.
51. *** Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. ESTUDIO DIAMANTE. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38 (2): 129-137.
52. Elbagir MN, Eltom MA, Mahadi EO, Berne C. Pattern of long-term complications in Sudanese insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30 (1): 59-67.
53. *** Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabetes Care* 1992; 15 (4): 495-501.
54. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 476 type I (insulin-dependent) diabetic patients. Part 1. *J Diabet Complications* 1991; 5 (1): 23-28.
55. Tung P, Ginier P, Levin SR, Hershman JD, Hershman JM. Clinical characteristics associated with microalbuminuria in an adult diabetic population. *J Diabet Complications* 1990; 4 (1): 15-20.
56. Billault BM, Passa PL. Factors associated with diabetic microangiopathy: a study of 157 type I (insulin-dependent) diabetic patients. *J Diabet Complications* 1991; 5 (4): 238-243.
57. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999; 22 (9): 1555-1560.
58. Pontuch P, Vozár J, Potocký M, Krahulec B. Relationship between nephropathy, retinopathy, and autonomic neuropathy in patients with type I diabetes. *J Diabet Complications* 1990; 4 (4): 188-192.
59. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25 (5): 859-864.
60. Drummond KN, Kramer MS, Suissa S et al. International Diabetic Nephropathy Study Group. Effects of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003; 52 (7): 1818-1824.
61. Olsen BS, Sjřlie AK, Hougaard P et al. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18 (3): 160-164.
62. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (6): 930-937.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

CORELATIONS BETWEEN C-REACTIVE PROTIEN AND METABOLIC SYNDROME OR OTHER ASSOCIATED DISEASES

F. Mitu[1], Magda Leon[1], Corina Dima Cozma[1], Irina Jaba[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1. Department of Internal Medicine - Semiology
2. Department of Pharmacology

CORELATIONS BETWEEN C-REACTIVE PROTIEN AND METABOLIC SYNDROME OR OTHER ASSOCIATED DISEASES (Abstract): the aim of the paper is to present few aspects about the implication of the C-reactive protein (CRP) in the metabolic syndrome. High-sensitivity (hs) CRP is a marker of subclinical inflammation and it is a mediator of atherosclerotic disease. A recent study indicates a possible dose-effect relationship between waist circumference and hs-CRP levels. Elevated level of hs-CRP was associated with risk of developing metabolic syndrome (MS). However, cross-sectional studies have reported increased concentration of these inflammatory markers in both MS and over type 2 diabetes mellitus (DM) and prospective studies have found strong, graded relations between hs-CRP and incident diabetes. A growing number of large-scale studies are finding positive correlations of CRP with cardiovascular disease and these correlations are independent of smoking. The studies show that it is an association between chronic inflammation and depressive symptoms.

Key words: C-REACTIVE PROTEIN, METABOLIC SYNDROME, CARDIOVASCULAR DISEASE, DIABETES MELLITUS

1. METABOLIC SYNDROME

Since 1998, seven definitions have been proposed by authoritative institutions and/or groups of experts. Diagnosis of the metabolic syndrome was based on the recent Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Criteria. The following cutoff limits were used:

1) systolic blood pressure 130 mmHg, diastolic blood pressure 85 mmHg, or on antihypertensive medication;
2) triglyceride 1.7 mmol/L (150 mg/dL);
3) low HDL cholesterol 1.0 mmol/L (40 mg/dL) for men and 1.3 mmol/L (50 mg/dL) for women; and
4) fasting glucose 6.1 mmol/L (110 mg/dL).
5) waist circumference =102 cm in men or = 88 cm in women in all subjects or a body mass index (BMI) cut point =30 kg/m^2 for obesity, as suggested by the recent World Health Organization criteria for diagnosis of the metabolic syndrome. All parameters need to be measured on fresh serum drawn after 12 hours overnight fasting, after the patient has been sedentary in sitting or supine position for 15 minutes (1).

Subjects with three of the above criteria were diagnosed as having the metabolic syndrome (2). The analysis also highlighted remarkable differences in the biochemical and clinical profile of individuals with positive diagnoses implemented by different criteria, with particular regard to the occurrence of Ins-R, mALB, and elevated hs-CRP plasma levels (1).

2. CRP AND CARDIOVASCULAR DISEASE

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a marker of subclinical inflammation and it's a mediator of atherosclerotic disease; it has been correlated with the risk of CVD (cardiovascular disease) and type 2 DM (diabetes mellitus) (4, 5). Although increased interest has focused on the association of inflammatory markers with CVD, there is no published report evaluating the relationship between baseline hs-CRP and risk for developing metabolic syndrome. Elevated level of hs-CRP was associated with later risk of developing MS (6,7).

However, cross-sectional studies have reported increased concentration of these inflammatory markers in both MS and overt type 2 DM and prospective studies have found strong, graded relations between hs-CRP and incident diabetes. It has been shown in a cross-sectional study, that the mean concentrations of CRP were significantly higher in subjects with a high insulin resistance (higher HOMA index and lower QUICKI) than in those with a low insulin resistance (4,5,7).

Giovanni Zuliani suggested in Chianti study (2008) that circumference was significantly and independently associated to elevated hs-CRP. In addition, the association of waist circumference with hs-CRP levels was independent of the effect of important potential confounders including age, vascular disease and atherosclerosis (CHD, stroke and ABI), insulin resistance (HOMA score), and co morbidity. The study indicates a possible dose-effect relationship between waist circumference and hs-CRP levels (3).

However, a growing number of large-scale studies are finding positive correlations of CRP with cardiovascular disease, and these correlations are independent of smoking (4).

Proinflammatory status (increased circulating levels of hs-CRP, IL-1β, TNF-α, and CD40 ligand) further deteriorate ability of endothelium to restore its function (5,6). Both endothelial dysfunction and the proinflammatory status progressively impair insulin sensitivity, before any alteration in fasting plasma glucose can be detected as suggested by a study where inhibition of nitric oxide by L-NNMA not only impaired endothelial function, but also reduced insulin sensitivity by impairing skeletal muscle glucose uptake. The cross talk between proinflammatory status, endothelial dysfunction, and insulin sensitivity further deteriorate large artery stiffness and will maintain a vicious circle responsible for the evolution of the metabolic syndrome, incident diabetes mellitus and cardiovascular disease, frequent complications in the natural history of type 2 diabetes. Microcirculation may also represent the first vascular area to suffer from premature endothelial cell damage/senescence (6,7).

3. CRP AND INFLAMMATION

Metabolic syndrome and its components have been consistently associated with the presence of "low grade" systemic inflammation (LGSI) (8,9). Inflammation is recognized as one of the central features of atherosclerosis (ATS), and plays a key role in plaque rupture and therefore in most episodes of acute coronary events. The acute phase reactant C-reactive protein (CRP) is an extremely sensitive marker of systemic inflammation. Elevated concentrations of CRP, although still in the normal range, not only are independent predictors of future CHD (coronary heart disease) in adults and older individuals, but also have been also associated with different features of MS. The specific pathways linking elevated CRP levels to metabolic syndrome have not been definitively clarified. Different but not mutually exclusive mechanisms have been

proposed including chronic over-nutrition, presence of sub-clinical atherosclerosis or cardiovascular disease related to metabolic syndrome, a direct effect of insulin-resistance, and body fat accumulation or obesity (8,9).

The aging process has been also associated with a progressive and significant increase in CRP plasma levels; indeed, it is well known that, unlike middle-aged people, older individuals are often affected by LGSI. Interestingly, the association between aging and LGSI is not completely explained by co morbidity; therefore, a primary deregulation of the inflammatory mechanism cannot be ruled out in the elderly (9).

4. POSSIBLE MECHANISM IMPLICATED IN THE VALUES OF THE CRP

The values of CRP may be explained by different mechanisms. One possible mechanism is that the adipose tissue in obese patients with MS releases high amounts of TNF-alpha and IL-6 into the circulation, which stimulate the production of hs-CRP by the liver and induce insulin resistance (10). Insulin resistance itself is responsible for the higher level of cytokine production. Another potential mechanism is that elevated CRP levels have been similarly associated with blunted endothelial reactivity. In addition, cross-sectional analyses have shown that CRP is strongly correlated with the markers of endothelial dysfunction (11). Recent studies suggest that liver inflammation contributes to the subclinical systemic inflammation in individuals having the features of the metabolic syndrome. It is possible that elevated liver function test is associated with metabolic abnormalities in relation to markers of inflammation (10,11). Liver is believed to be the major source of CRP; CRP synthesis is mainly stimulated by IL-6 and other cytokines, about 30% of circulating IL-6 originating from adipose tissue in normal individuals.

A growing body of evidence implicates adipose tissue as a major regulator of chronic low-grade inflammation in patients with the metabolic syndrome. Adipose tissue produces proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6, and is considered an important source of basal production of interleukin-6, the chief stimulator of the production of CRP in the liver. Recent data suggest that adipose tissue might also be a source of CRP (12,13), and it has been suggested by Dhillon et al. (unpublished observations) that in humans the total amount of CRP produced by the fat tissue might be significant, as it is a much larger organ compared to the liver (14,15).

Melikian et al. show a direct association between elevated liver function tests and serum CRP concentrations. However, the association between elevated liver function tests and CRP was independent of the presence of metabolic abnormalities and other factors known to influence CRP levels, such as smoking, level of physical activity and HRT. The association between liver enzyme abnormalities and increased CRP concentrations raises the possibility that inflammatory processes that accompany NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) contribute to the systemic inflammation observed in subjects with obesity and other characteristics of the metabolic syndrome (16, 17).

5. SEX DIFFERENCES IN RELATION TO LOW-GRADE OF INFLAMMATION

Sex differences exist in the expression of different inflammation-sensitive biomarkers in relation to the metabolic syndrome (18). Moreover, existing evidence also suggests that CRP might be more strongly correlated with metabolic syndrome in women than in men (19,20). Only hs-CRP was sensitive enough to reveal these sex-related effects. The other marker of the inflammation like fibrinogen, ESR (erythrocyte sedimentation rate), WBCC (white blood cell count), as well as the absolute number of polymorphonuclear leukocytes are not sensitive enough to reveal the potential sex differences in relation to the various components of metabolic syndrome and the expression of low grade inflammation. Only high-sensitivity CRP does have the capability to reveal these differences (21).

6. RELATIONSHIP BETWEEN DEPRESSIVE SYMPTOMS AND METABOLIC SYNDROME

A recent study found a strong association between depressive symptoms and the MS. This finding is in accordance with previous data documenting an elevated prevalence of behavioral alterations, including depression, in patients with metabolic disturbances (22, 23). Fatigue is frequent in medical conditions associated with the chronic activation of innate immunity such as MS ; it is possible that neuro-vegetative symptoms, including fatigue, represent a major component of depressive symptoms associated with MS (24,25). Depressive symptoms and each symptom dimensions were associated with inflammation. Addition of inflammatory markers to the model investigating the association of the total BDI score or the neuro--vegetative score with MS explained some but not all of the association. Interestingly, inflammation was found to be independently associated with the BDI mood sub score when controlling for MS. Thus, inflammation seems to be, in part, a mediator for the link between mood symptoms and MS. Previous studies in subjects with other medical conditions associated with chronic activation of innate immunity, such as coronary heart disease, also showed clear associations between inflammation and depressive symptoms (25, 26). Similarly, activation of inflammatory markers was found to significantly correlate with fatigue in breast cancer survivors (24). Support for an association between chronic inflammation and depressive symptoms also comes from our previous data indicating a high incidence of depressive disorders (30-50%) in medically ill patients receiving repeated/daily injections of interferon-alpha and/or IL-2 (25,26,27).

REFERENCES

1. Strazzullo P, Barbato A, Siani A et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome : a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metab Clin Exper* 2008 ; 57 : 355-361.
2. Kerner A, Avizohar O, Sella R et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein. possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 193-197.
3. Zuliani G, Volpato S, Galvani M et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly : The role of central obesity. *Atheroscler* 2008 ; 199 : 221-323.
4. Jung CH, Lee WY, Kim S Y et al. The risk of metabolic syndrome according to the high-sensitivity C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol* 2008 ; 129 : 266-271.
5. Tajiri Y, Mimura K, Umeda F. High-sensitivity C-reactive protein in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2005 ; 13 : 810-1816.
6. Yen ML, Yang CY, Yen BL. Increased high sensitivity C-reactive protein and neutrophil count are related to increased standard cardiovascular risk factors in healthy Chinese men. *Int J Cardiol* 2006 ; 110 : 191-8.
7. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M et al. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2497-2500.
8. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003 ; 115(Suppl.8A) : 99S-106S.

9. Rosso L G, Benýtez M B, Fornari M C et al. Alterations in cell adhesion molecules and other biomarkers of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome, *Atheroscler* 2008 ; 199 : 415-423.
10. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance : insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatol* 2002 ; 35 : 373-9.
11. Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein : Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 193-7.
12. Ozaki K, Kubo T, Imaki R et al. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2006 ; 13 : 216-219.
13. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the Health, Aging, and Body Composition Cohort. *Diabetes* 2004 ; 53 : 1068 -1073.
14. Meredith KG, Horne BD, Pearson RR et al. Comparison of effects of high (80 mg) versus low (20 mg) dose of simvastatin on C-reactive protein and lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 2007 ; 99 : 149-153.
15. Ozaki K, Kubo T, Imaki R et al. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2006 ; 13 : 216-219.
16. Liuzzo GM, Santamaria LM, Biasucci M et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein : evidence for a direct proinflammatory effect of azide and LPS-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 185-194.
17. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *J Am Cardiol* 2008 ; 102 : 321-325.
18. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circ J* 2004 ; 110 : 380-385.
19. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men : the Minoh Study. *Circ J* 2005 ; 69 : 386-391.
20. Bo S, Gentile L, Ciccone G et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein : prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005 ; 21 : 515-24.
21. Rogowski O, Shapira I, Berliner S, Exploring the usefulness of inflammation-sensitive biomarkers to reveal potential sex differences in relation to low-grade inflammation in individuals with the metabolic syndrome. *Metab Clin Exper* 2008 ; 57 ; 1221-1226
22. Empana JP, Sykes DH, Luc G et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men : The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circ J* 2005 ; 111 : 2299-2305.
23. Skilton MR, Moulin P, Terra JL. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007 ; 62 : 1251-1257.
24. Lesperance F, Frasure-Smith N, Theroux P. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 271-277.
25. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients : Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol* 2002 ; 26 : 643-652.
26. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002 ; 64 : 604-611.
27. Capuron L, Su S, Miller A H. Depressive symptoms and metabolic syndrome : is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry* 2008 ; 64 : 896-900.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ATRIAL FIBRILLATION IN ELDERLY: PARTICULARITIES OF MANAGEMENT

Ioana Dana Alexa[1], Ionela Mirela Bucur[2], R.I. Rusu[2], G. Ungureanu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1. Department of Internal Medicine
2. "Dr. C.I. Parhon" Hospital Iaşi

ATRIAL FIBRILLATION IN ELDERLY: PARTICULARITIES OF MANAGEMENT (Abstract): Atrial fibrillation (AF), a common and serious cardiac rhythm disturbance, is responsible for substantial morbidity and mortality in the population. Currently about 2.3 million people in the US are diagnosed with AF and, based of the US census, this number is expected to rise to 5.6 million by 2050. It doubles in prevalence with each decade of age, reaching almost 9% at age 80-89 years. It has increased in prevalence over the calendar decades, reaching 'epidemic' proportions. The risk of stroke increases from 1.5% in patients with atrial fibrillation from 50-59 years of age to up to 23.5% for such patients aged 80-89 years (2, 3). Although the diagnosis of atrial fibrillation is usually straightforward, effective treatment is not. We aimed to discuss how rhythm control of atrial fibrillation can best be achieved in elderly patients, the controversy over the rhythm versus rate control, and prevention of thromboembolism. **Key words**: ATRIAL FIBRILATION, THERAPEUTIC MANAGEMENT

Atrial fibrillation is the commonest cardiac arrhythmia. It is associated with serious morbidity, mortality and significant health services utilization. It has been conclusively shown that patients with non-valvular atrial fibrillation have five times the risk of stroke over the general population with an absolute risk of 2-6% per year in those without a previous stroke and 12-13% in those who have had a previous cerebrovascular. Although thought not to be life threatening, its presence increases mortality by up to twofold (4, 5). The most important morbidity and mortality associated with atrial fibrillation result from stroke. The attributable risk of stroke increased from 1.5% for patients with atrial fibrillation aged 50-59 years to 23.5% for those aged 80-89 years. It is also associated with congestive heart failure. These result in a significant increase in the cost of health care in the community. Moreover, ischemic stroke secondary to atrial fibrillation carries about twice the risk of death in comparison with stroke from other causes (6, 7). Despite the high prevalence of atrial fibrillation and the increased morbidity and mortality associated with it, its treatment strategy remains less well defined. The present treatment of atrial fibrillation is based on four main principles: restoration of sinus rhythm, rate control, maintenance of sinus rhythm, prevention of thromboembolism (8, 9, 10). We studied the therapeutical options we had in treating atrial fibrillation in elderly patients and their evolution one year after their first admittance in our department.

METHODS AND RESULTS

A retrospective study of 1439 patients ≥65 years admitted in our clinic in the last 18 months for cardiovascular diseases was conducted. 562 patients (39.05%) had atrial fibrillation as one of the main diagnosis. There were no significant differences regarding the distribution according to gender (55% were women and 45% were men) or background (45% were from urban zone and 55% were from rural areas). The distribution according to age is represented in table I.

There were no significant differences regarding the distribution of atrial fibrillation according to the age of the patients.

Complete evaluation (clinical examination, ECG and echocardiography) divided our patients into two groups: Group A = 45 patients (8%) who were converted to sinus rhythm and Group B = 517 patients (92%) who did not have indication for conversion. The main indications for conversion to sinus rhythm in Group A were: onset of atrial fibrillation less than 1 year, normal dimensions of left atrium, high risk of embolism and persistence after correct treatment of the cause (e.g. hyperthyroidism, electrolyte imbalance).

The patients from Group B had no indication for conversion to sinus rhythm due to the following circumstances: 320 patients (62%) had atrial fibrillation older than 1 year associated with dilatative cardiomyopathy and heart failure (62%), 93 patients (18%) had hypertension associated with heart failure and recurrent atrial fibrillation, 52 patients (10%) had enlarged left atrium (> 55 mm) due to varied causes and 52 patients (10%) had counter-indications for anticoagulant therapy (e.g. recent stroke, peptic ulcer, recent surgery).

The main therapeutical goal in patients from Group B was controlling the ventricular rate at < 80 beats/minute with digoxin alone in 20 patients (4%) and with different associations of drugs such as: digoxin + α and β blockers (carvedilol) in 208 patients (41%) (especially in those with associated heart failure), digoxin + selective β-blockers (metoprolol) in 174 patients (33%), especially those with associated hypertension, amiodarone in 60 patients (11%), especially in those with recurrent atrial fibrillation and digoxin + diltiazem in 35 patients (7%), especially in those with myocardial ischemia. 20 patients (4%) did not need any rate control treatment as they had concomitant atrio-ventricular nodal disease and a convenient ventricular rate. In 59 patients (10.5%) the rate control treatment was followed by spontaneous conversion to sinus rhythm but we did not switch to other antiarrhythmic drug in order to maintain sinus rhythm but continued the same treatment as before restoration.

The patients from Group A were reverted to sinus rhythm, 35 patients (78%) were reverted pharmacologically - subgroup 1 - and 10 patients (22%) had electrical cardioversion - subgroup 2. Subgroup 1 received different antiarrhythmic drugs: 59% received amiodarone, 30% received propafenone and 11% received β-blockers. From the patients in subgroup 1 only 33 patients (73.33%) preserved sinus rhythm, most of them after treatment with amiodarone (90%). Unfortunately, 10 patients (33%) had negative side-effects after amiodarone: hypo/hyperthyroidism, pulmonary dysfunction and ocular disturbances which forced us to change

TABLE I
Distribution of atrial fibrillation according to the age of patients

Age (years)	Patients with atrial fibrillation (%)
65 - 69	29.18
70 - 74	28.47
75 - 80	26.7
> 80	15.65

TABLE II

Risk factors for thromboembolism in patients with atrial fibrillation

Low-risk factors	Medium-risk factors	High-risk factors
Feminine gender	75 + years of age	Previous episodes of cerebral embolism
Hyperthyroidism	Hypertension	Mitral or aortic valve disease
Coronary artery disease	Congestive heart failure	Cardiac valve repair
	Left ventricular dysfunction by echocardiography (ejection fraction < 35%)	Post-valvuloplasty
	Diabetes mellitus	

amiodarone with another anti-arrhythmic drug, usually propafenone. Sub-group 2 was electrically converted to sinus rhythm and 8 patients (80%) maintained normal rhythm 1 year after conversion. We recommend amiodarone or propafenone for prophylaxis of recurrences, both drugs being well tolerated. The patients from both subgroups that did not succeed to convert to sinus rhythm had the same therapy as patients from Group B.

Prevention of thromboembolism was another main goal of our treatment and anticoagulation therapy was considered for all our patients as guidelines recommend vitamin K antagonists (VKA) medications as the first line antithrombotic treatment for all patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for thromboembolism (table II).

The anticoagulant therapy was based on this classification of risk factors as presented in table III.

Treatment with acenocoumarol was controlled by measuring twice a month INR values that should remain in the therapeutic range (between 2 and 3). A large number of our patients (all 195 patients with 1 medium-risk factor) that should have received VKA drugs remained on Aspirin due to difficulties in monitoring VKA treatment.

DISCUSSIONS

AF is associated with a 50% to 90% increase in all cause mortality, principally due to excess risk of death from cardiovascular complications (including heart failure) and stroke. Being age-related, it is the 'new epidemic' of cardiovascular disease afflicting ageing societies. In the elderly, it is a particularly important risk factor for stroke, since both the incidence of stroke and the prevalence of AF rise with age, and is an important aggravating factor in the evolution of congestive heart failure (12,13).

AF accounts for more than 35% of all hospital admissions for cardiac arrhythmias in the United States (1). Our study reported that more than 1/3 (39.05%) of patients 65 + years of age admitted in our Geriatric Department in the last 18 months had atrial fibrillation. The prevalence of this arrhythmia was equally distributed according to gender, background and the age of the patients.

Restoration of sinus rhythm in AF patients confers many benefits to patients, including: symptom relief, improved exercise tolerance and haemodynamic function, avoidance of stroke and the inconvenience and risks of long-term anticoagulation, and the prevention of tachycardia-induced cardiomyopathy (9,14,15,16,17). In this respect, our goal was to evaluate which of our patients benefited from rhythm control versus rate control and anticoagulant versus antiaggregant therapy in order to prevent stroke and pulmonary embolism.

The evaluation of our patients was based on personal history, complete clinical, biochemical and imagistic examination which allowed us to assess the best therapeutical approach for each patient.

TABLE 3

Anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation

Risk factor	Treatment recommended	Number of patients	% patients
No risk factor	Aspirin OR Ticlopidine OR Clopidogrel	284	50.5%
1 medium-risk factor	Aspirin OR Acenocoumarol	195	34.6%
> 1 medium-risk factors OR any of the high-risk factors	Acenocoumarol	83	14.9%

Unfortunately, many of our patients (92%) were unable to benefit from restoration to sinus rhythm, mostly because their arrhythmia was older than 1 year and was associated with severe co-morbidities such as hypertension, advanced cardiomyopathy and congestive heart failure. A rather small number (8%) were reverted to sinus rhythm, the majority preferred pharmacological cardioversion (78% - subgroup 1) and only a small number (22% - subgroup 2) required electrical cardioversion. We initiated antiarrhythmic treatment for both situations, in the first case (sub-group 1) in order to induce and maintain conversion and in the second (sub-group 2) in order to prevent relapses. Almost all the patients considered that pharmaceutical conversion is the best option even after receiving all the information about the advantages offered by the electrical conversion.

Antiarrhythmic drugs currently recommended were amiodarone (59%), propafenone (30%) and â-blockers (11%) and the most effective proved to be amiodarone - 90% of the patients treated with this drug preserved sinus rhythm after 1 year. We prefer amiodarone in elderly persons as many other authors (18,19,20) because it is easy to administer (once a day), induces no rebound if stopped accidentally and least but definitively not last, is cheap which is an important issue for elderly. The risk for side-effects is well monitored every 3 months by checking thyroid, lung and eye function and we registered a rather high number of patients who experimented side effects (33% after 1 year) and needed replacement of therapy.

The large majority of our patients benefited from treatment to control ventricular rate without aiming to attain sinus rhythm by the administration of digoxin, b-blockers or nondihydropyridine calcium channel antagonists. Heart rate was considered controlled when it was 60-80 b/min at rest and 90-115 b/min during moderate exercise (six minutes walk test) and we noticed that there was a linear relationship between resting heart rate and life expectancy. A small number of patients had a convenient ventricular heart rate and required no antiarrhythmic treatment. An interesting item was that 10.5% of these patients reverted spontaneously to sinus rhythm once their ventricular rate decreased to normal range. We did not change for antiarrhythmic drugs and they preserved sinus rhythm after 3 months of treatment. It was important that we adjust drugs' doses according to creatinine clearance, especially for digoxin.

Our observations concluded that the rate control approach did not confer inferior quality of life compared with rhythm control therapy. Moreover, while administering rate control treatment it is still possible to spontaneously convert to sinus rhythm. It looks like the best approach in treating atrial fibrillation in elderly is to decrease ventricular rate and prevent embolism while evaluating if the patient has conditions for rhythm control therapy and not initiate per primam antiarrhythmic treatment. These conclusions are in agreement with recent studies who demonstrated no advantage in establishing and maintaining sinus rhythm with currently available therapies (15,16, 17). If symptoms associated with rate control are not an issue, the focus of patient management should be redirected to optimizing the means of rate control, and more universal and better long-term thromboembolic prophylaxis (21,22,23).

In order to prevent embolic complications (especially stroke and pulmonary embolism) we initiated anticoagulant therapy in all patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for thromboembolism and had no major contraindications for VKA treatment. Unfortunately only a small part of our patients (14.9%) remained on anticoagulants, mostly because of difficulties in monitoring VKA treatment, the vast majority (85.1%) being on Aspirin or clopidogrel. Improving the medical services which would allow our patients to monitor anticoagulant therapy should one of our top priorities.

CONCLUSIONS

In our experience, the particularities of treatment in atrial fibrillation in elderly patients consist in :

- a smaller percentage of patients are able to benefit from rhythm control therapy due to late addressability to physician and severity of co-morbidities
- most of the patients would choose pharmacological conversion to sinusal rhythm versus electrical conversion and would be exposed from important side effects of antiarrhythmic drugs
- amiodarone was the drug of choice and the most effective antiarrhythmic option even if it had the most frequent side effects
- we preferred to lower the ventricular rate than to initiate conversion ; this way gave us time to fully evaluate the patient and decide the best therapeutic option according to echocardiographic parameters
- we tried to initiate anticoagulant treatment in all our patients with 1 risk factor for embolism but succeeded in a saddening low percentage due to difficulties in monitoring INR.

REFERENCES

1. Kannel WB, Benjamin EJ. Final draft status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin N Am* 2008 ; 92 (1) : 17-20.
2. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurol* 2005 ; 65 (6) : 835-842.
3. Lopes RD, Piccini JP, Hylek EM et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis* 2008 ; 26 (3) : 167-174.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales : prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008 ; 336 (7659) : 1475-1482.
5. Ceresne L, Upshur RE. Atrial fibrillation in a primary care practice : prevalence and management. *BMC Fam Pract* 2002 ; 3 : 11-15.
6. Bejot Y, Rouaud O, Gentil A et al. Stroke in elderly : what have we learned from stroke epidemiology in younger people. *Rev Neurol* 2008 ; 164 (10) : 809-814.
7. Kimura K, Minematsu H, Yamaguchi T et al. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 (5) : 679-683.

8. Lim HS, Hamaad A, Lip GY. Clinical review : clinical management of atrial fibrillation – rate control versus rhythm control. *Crit Care*. 2004 ; 8 : 271-279.
9. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : Executive Summary. *Circulation* 2001 ; 104 : 2118–2150.
10. Falk RH : Editorial : Management of atrial fibrillation — radical reform or modest modification ? *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1883-1884.
11. Swancutt D, Hobbs R, Fitzmaurice D et al. A randomized controlled trial and cost effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in the over 65s : (SAFE). *BMC Cardiovasc Disord* 2004 ; 4 : 12.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1991 ; 22 : 983–988.
13. Ungureanu G, Alexa ID. Factori de risc cardiovascular la vârstnici. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2000 ; 104 (2) : 31-37.
14. Miller MR, McNamara RL, Segal JB et al. Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm : a meta-analysis of clinical trials. *J Fam Pract* 2000 ; 49 : 1033–1046.
15. Boos CJ, Carlsson J, More RS. Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation ? *Q J Med* 2003 ; 96 : 881–892.
16. Gronefeld G, Hohnloser SH. Rhythm or rate control in atrial fibrillation : insights from the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003 ; 8 : S39–44.
17. Kumana CR, Cheung B, Cheung G et al. Rhythm vs. rate control of atrial fibrillation meta-analyzed by number needed to treat. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 60 (4) : 347–354.
18. CONVERT Investigators : Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation : a randomized trial. *JAMA* 2008 ; 300 (15) : 1784-1792.
19. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair : PAPABEAR : a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 ; 294 : 3093–3100.
20. Kluger J, White CM. Amiodarone prevents symptomatic atrial fibrillation and reduces the risk of cerebrovascular accidents and ventricular tachycardia after open heart surgery : results of the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST). *Card Electrophysiol Rev* 2003 ; 7 : 165–167.
21. Setiabudi E, Alwi I, Setiati S. Oral anticoagulant treatment in management of elderly patients with atrial fibrillation : is it beneficial or detrimental ? *Acta Med Indones* 2008 ; 40 (1) : 40-47.
22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : national implications for rhythm management and stroke prevention : the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 2370–235.
23. Healey JS, Hart RG, Pogue J et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk : the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008 ; 39 (5) : 1482-1486.

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIU PROSPECTIV PRIVIND UNELE DIN EFECTELE ALCOOLULUI ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR LA 200 DE PACIENŢI, ÎN PERIOADA 2006-2008

Lucia Chetreanu[1], D. Zdrenghea[2]
1. Cabinet Medical Individual „Procardia” Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie “I. Haţieganu” Cluj Napoca
Facultatea de Medicină
2. Departamentul de Medicină internă

PROSPECTIVE STUDY ABOUT SOME OF THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ALCOHOL IN 200 PATIENTS BETWEEN 2006-2008 (Abstract): There are many controversial concerning the role of alcohol in these diseases. **Material and methods**: The aim of the study is to underline some of the risks and benefits of alcohol consumption in cardiovascular system, using Holtter ECG and measuring the levels of some blood constants. The study was conducted of 200 individuals of urban and rural areas of Iasi county (100 being alcohol consumers), during the 2006-2008. **Results**: The cardiac arrhythmias are more frequent in rural alcoholic women, and the diastolic disturbances in drinkers. Prevalence of myocardial infarction is higher in urban non-alcoholic men. **Conclusion**: Even there are some benefits, the alcohol consumption still remain a risk factor for cardiovascular diseases. A clearer conclusion can be made if the daily alcohol intake is precisely evaluated, knowing that the patients' personal appreciation of alcohol dozes could be an error factor for the study. **Key words**: CARDIOVASCULAR DISEASE, ALCOHOL INTAKE, RISKS, BENEFITS

În ţările industrializate, dezvoltate socio-economic, decesele prin boli cardiovasculare (BCV) deţin o pondere ce variază între 40-50% din totalul deceselor de toate cauzele. Consumul în exces de alcool reprezintă unul dintre factorii de risc care pot fi modificaţi (alături de fumat, de exemplu), deşi studiile efectuate relevă o creştere în intensitate a acestui obicei (1).

Totuşi, numeroase studii epidemiologice raportează efectele protectoare ale consumului moderat de alcool din vinul roşu (1-5 pahare/zi) asupra aparatului cardiovascular (2,3). Datorită efectului complex al alcoolului asupra organismului, consumul acestuia trebuie făcut cu moderaţie şi trebuie să se aibă în vedere raportul dintre beneficii şi riscuri.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat un studiu prospectiv pe 200 pacienţi, din comuna Ţuţora -judeţul Iaşi (mediul rural) şi cu domiciliul stabil în oraşul Iaşi (mediul urban), în intervalul iulie 2006 – martie 2008. Eligibilitatea acestora a fost stabilită pe baza criteriilor de includere în studiu (tab. I).

Pacienţii au fost împărţiţi în 2 loturi:

- Pacienţi consumatori cronici de alcool – lotul test (100 pacienţi: 50 din mediul rural, şi 50 mediul urban - 25 femei şi 25 bărbaţi, atât pentru urban, cât şi pentru rural)
- Pacienţi care au declarat că nu consumă alcool – lotul martor (100 pacienţi: 50 rural, şi 50 urban - 25 femei şi 25 bărbaţi, atât pentru urban, cât şi pentru rural)

TABELUL I

Criteriile de selecţie a pacienţilor la loturile cercetate

Tip criteriu	
Includere	Prezenţa în antecedentele patologice personale a: • bolii coronariene sub orice formă de manifestare a HTA esenţiale sau secundare • valvulopatiilor reumatismale sau nonreumatismale • cardiomiopatiilor dilatative de tip ischemic sau hipertensive • accidentelor vasculare ischemice in antecedente fără creşteri ale TA
	Prezenţa la luarea în studiu a: • semnelor şi simptomelor bolii coronariene sub orice formă de manifestare: ➢ angina pectorală de efort stabilă ➢ angină pectorala agravată ➢ infarct miocardic cronic • TAs > 145 mmHg şi ale TAd > 95mmHg • aritmiilor extrasistolice atriale, ventriculare • tulburărilor de ritm supraventriculare (TSV): fibrilaţie atrială (fia), flutter atrial (fla) de cauza ischemică • tulburărilor de conducere (TC)
Excludere	Consumator cronic de alcool, >40gap/zi,> 4ani
	Pozitivitatea la internare a markerilor biologici: *TGO; TGP; GGT > 40U/I; Fosfataza alcalina; Bilirubinemie); hiperliproteinemie de tip gamaglobulinemie*; VEM>92μ^3
	Semne şi simptome de insuficienţă cardiacă globală
	Prezenţa tulburărilor de ritm de natura toxică
	Prezenţa tulburărilor de conducere de origine etanolică

Am urmărit şi am evaluat efectele clinice şi paraclinice ale consumului de alcool asupra întregului sistem cardiovascular în general, şi a cordului în special. S-a consemnat patologia cea mai frecvent întâlnită la consumatorii cronici de alcool, încercând să decelez, în cazul celor care au consumat alcool în cantităţi mici/moderate, efectele posibil benefice, cum ar fi efectul profilactic asupra bolilor cardiovasculare, alături de acţiunea antioxidantă asupra sistemului cardiovascular.

Pe perioada studiului, persoanele care s-au adresat medicului de familie pentru consult erau dirijate către specialistul cardiolog, cu acordul acestora de a fi evaluaţi. Consultul a inclus examenul clinic general, pentru care s-a întocmit o fişă de monitorizare clinică, incluzând:

1. Efectuarea electrocardiogramei (ECG) de repaus
2. Monitorizarea Hollter ECG 24 h pentru evidenţierea ischemiei miocardice şi a diverselor tipuri de tulburări de conducere şi ritm cardiac.
3. Efectuarea testelor de efort la persoanele care prezentau dureri tipic anginoase, dar la care nu s-au evidenţiat modificări ECG specifice - testul de efort (TE) standardizat după protocolul Bruce, la bicicleta Sana Bike 250.
4. Ecocardiografia Dopller, cu ajutorul căreia s-au evaluat funcţia sistolică şi cea diastolică. Au fost urmăriţi următorii parametri: FE % (fracţia de ejecţie), FS % (fracţia de scurtare), raportul E/A, SIV (sept interventricular) mm, PP (perete posterior) mm.

În timpul consultului s-a iniţiat o anchetă care să evidenţieze consumul de băuturi alcoolice: cantitatea (grame alcool pur pe zi – gap/zi), tipul de băuturi şi frecvenţa consumului. În paralel s-au recoltat analizele de laborator hematologice: lipidograma, glicemia, enzimele hepatice, marcherii inflamaţiei.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Distribuţia pe grupe de vârstă evidenţiază pentru lotul test că peste 50% dintre pacienţi se încadrează între 50 - 69 ani, o pondere importantă având şi grupa de vârstă 70 -79 ani (22%). Ponderea minimă o are grupa de vârstă 30-39 ani (2%). Ocupaţia cel mai frecvent întâlnită este cea de muncitor (40 cazuri).

Ca patologia asociată, menţionăm aritmiile extrasistolice ventriculare, de două ori mai frecvente la femeile consumatoare de alcool, comparativ cu bărbaţii care beau de alcool, comparativ cu bărbaţii care beau (rural). Pe al doilea loc este hipertensiunea arterială esenţială (HTAE), semnalată în special la femeile consumatoare de alcool.

Aritmiile extrasistolice atriale, HTA secundară şi insuficienţa cardiacă cronică clasa NYHA sunt consemnate în aceeaşi măsură în mediul urban/rural (câte 34, respectiv 33 cazuri). Insuficienţa cardiacă cronică clasa NYHA este de 1,6 ori mai frecventă în mediul rural faţă de cel urban, cele mai multe cazuri fiind incluse în clasele funcţionale I şi II NYHA, 27 cazuri în clasa I, respectiv 37 pentru clasa funcţională imediat următoare.

Prevalenţa infarctului miocardic cronic relevă faptul că din 10 cazuri înregistrate la bărbaţi - urban, 7 sunt la cei care nu consumă alcool. În mediul rural cele mai multe cazuri sunt la persoanele consumatoare de alcool (3 la sexul masculin şi 3 la sexul feminin).

Monitorizarea Holtter ECG 24 h a evidenţiat o gamă largă de tulburări de ritm atriale, cât şi ventriculare: tulburările de ritm (TR) maligne de tip tahicardie ventriculară (TV) nesusţinută, TV susţinută, extrasistole atriale (ExA) şi ventriculare (ExV) fenomenul R/T (tab. II).

În urma analizei tuturor buletinelor ecocardiografice se evidenţiază următoarele aspecte:

a) Lot I (rural): se evidenţiază un grad de hipertrofie atât al septului interventricular (SIV - mm), cât şi al peretelui posterior (PP - mm):

SIV: Bărbaţi consumatori de alcool - 76% şi bărbaţi neconsumatori de alcool- 52% ↔ la o medie de 64%

Femei consumatoare de alcool (FC) - 72% şi femei neconsumatoare de alcool (FNC) - 60% ↔ la o medie de 66% pacienţi

PP: Bărbaţi consumatori de alcool (BC) - 68% şi bărbaţi neconsumatori de alcool (BNC) - 44% ↔ la o medie de56%

Femei consumatoare de alcool - 60% şi femei neconsumatoare de alcool (FNC) - 60% - la o medie de 60% pacienţi

68% din bărbaţii consumatori de alcool prezintă disfuncţie diastolică (E/A) accentuată, în timp ce la grupul de control aceasta este prezentă la 56%, chiar dacă funcţia sistolică este alterată mai puţin, cu toate că valorile numerice foarte mici ale FE se întâlnesc la bărbaţii din ambele subgrupuri (32%, respectiv 54%).

TABELUL II

Distribuţia tulburărilor de ritm cardiac

Caracteristici	LOTUL I - RURAL				LOTUL II - URBAN			
	masculin		feminin		masculin		feminin	
	Alcool DA	Alcool NU	Alcool DA	Alcool NU	Alcool DA	Alcool NU	Alcool DA	Alcool NU
ExA solitară	40%	48%	28%	28%	16%	44%	8%	28%
Salve ExA	48%	16%	40%	8%	24%	0%	16%	16%
Fibrilaţie atrială	12%	12%	16%	8%	16%	0%	12%	12%
Flutter	0%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	0%
ExV solitară	8%	12%	16%	0%	8%	12%	8%	0%
TV nesusţinută	20%	20%	16%	8%	12%	20%	24%	20%
TV susţinută	40%	20%	24%	0%	28%	4%	12%	16%
Fenomen R/T	36%	20%	32%	4%	28%	20%	24%	12%

La femei, disfuncţia diastolică se întâlneşte la aproximativ 60% din cele consumatoare de alcool, faţă de 32% la persoanele de sex feminin care nu consumă alcool. Funcţia sistolică este mai puţin afectată la femeile neconsumatoare faţă de cele care obişnuiesc să bea: 16% versus 36%. Hipokinezia predomină la ambele subgrupe de bărbaţi.

b) Lot II - situaţia se inversează evident:

SIV: BC - 36% şi BNC - 44% ↔ la o medie de 40%,

FC - 36% şi FNC - 44% ↔ la o medie la fel, la 40% din pacienţi.

PP: BC - 28% şi BNC - 64% ↔ la o medie de 46%,

FC - 28% şi FNC - 40% - la o medie de 34% din pacienţi

Disfuncţia diastolică este întâlnită la ambele sexe din grupul de consum, şi anume 72% bărbaţi versus 64% femei.

Funcţia sistolică este afectată în special la pacienţii consumatori, în egală măsură la ambele sexe, reprezentând 52% dintre pacienţi. La neconsumatori, FE este mai alterată la femei (52%) faţă de bărbaţi - 40%.

Hipokinezia miocardică cu akinezie este mai frecvent întâlnită la bărbaţii şi femeile din mediul urban care nu consumă alcool.

Pentru bărbaţi, indiferent de reşedinţă şi de statutul de ne/consumator de alcool, numărul cazurilor cu valori normale ale lipidelor serice este mai mare decât cel al cazurilor cu valori modificate ale acestor constante. Dislipidemiile sunt semnalate mai frecvent la femei. Sigur, ar trebui luaţi în considerare şi alţi factori generatori de dislipidemii, dacă ne referim doar la alimentaţie şi nivelul de activitate fizică (sedentarism), al căror impact nu a fost cuantificat.

CONCLUZII

1. Evenimentele coronariene acute, cum ar fi IMA sunt mai frecvent întâlnite la pacienţii de sex masculin şi care provin din mediul urban sau la femeile din mediul rural, neconsumatoare de băuturi alcoolice.
2. Pacienţii din mediul rural, diagnosticaţi cu IM, suferă mai puţine complicaţii cardiovasculare majore, comparativ cu pacienţii din mediul urban.
3. Conform observaţiilor efectuate în timpul studiului, atât la persoanele tinere, cât şi la adultul în vârstă, consumul moderat de alcool se pare că are un efect protector în declanşarea crizelor anginoase. Persoanele care provin din mediul rural şi sunt diagnosticate cu modificări ischemice pe ecg, rar prezintă dureri de tip anginos, pragul dureros fiind mult mai redus/diminuat faţă de pacienţii din mediul urban.
4. Hipokinezia miocardică cu akinezie este mai frecvent întâlnită la bărbaţii şi femeile din mediul urban care nu consumă alcool.
5. Aproape 95% dintre pacienţii din mediul rural au fost diagnosticaţi cu dislipidemii care reprezintă un factor de risc cardiovascular major.

BIBLIOGRAFIE

1. Paddock C. High blood pressure male? Moderate alcohol could reduce your heart attack risk. *Ann Int Med* 2007; 1: 35-39 .
2. King DE, Mainous AG, Geesey ME. Alcohol can benefit the hearts of new drinkers. *Am J Med* 2008; 121 (3): 201-206.
3. Mascioli A. Alcohol when consumed in moderation reduces the risk of death and not just that due to cardiovascular disease. *Arch Int Med* 2006; 12: 48-51.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

PARTICULARITĂŢI CLINICO-EVOLUTIVE ALE TULBURĂRILOR DEPRESIVE LA PACIENŢII HIPERTENSIVI

Angela Dumitrescu[1], D.M. Dumitrescu[1], Daniela Lepădatu[1], V.A. Molfea[2], G.I. Pandele[3]
1. Spitalul Clinic de Psihiatrie "Socola" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Spitalul "Sf. Pantelimon"
2. Clinica de Cardiologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3. Departamentul de Medicină internă

CLINICAL-EVOLUTIONAL CHARACTERISTICS OF THE DEPRESSIVE DISORDERS AT THE HYPERTENSIVE PATIENTS (Abstract): There is an interrelation between the psychic and the somatic affectation in the case of the patients suffering of essential high blood pressure that associates the depressive disorder. **Objectives**: Our study aims to compare two groups of patients in regard to the level of depression and anxiety, and to underline the clinical and the evolutional characteristics of the depressive disorder in the case of patients suffering from essential high blood pressure. **Material and methods**: The study has been realized on 200 patients divided in 100 patients suffering of depression and 100 patients suffering of depression and HBP. There has been used the anamnesis, the HAMD and the HAMA. **Results**: We have noticed that the level of depression is significantly increased in the group with depression and HBP by comparison with the group of those without HBP ($t= -4.539$, $p= 0.000 < 0.05$). The clinical manifestations and the evolution of the depressive syndrome, for the HBP, are polymorph and presents a nucleus around which are associated series of affective, vegetative and organic states. **Conclusion**: The progression of the HBP leads to the intensification of the neuropsychical disorders and backwards - the negative evolution of depression can lead to the increase of the blood pressure values, frequently causing hypertensive crises. **Key words**: DEPRESSION, HIGH BLOOD PRESSURE, ANXIETY.

În România sunt înregistraţi peste două milioane de pacienţi depresivi. Se ştie faptul că un episod depresiv netratat poate persista în medie 6 luni, ceea ce implică dezinserţie socială şi absenteism. În 15 luni după diagnosticarea depresiei, rata mortalităţii printre pacienţii afectaţi este de patru ori mai înaltă decât în grupurile de pacienţi comparabile (1).

Depresia şi anxietatea sunt frecvent asociate între ele: 50-70% din pacienţii care suferă de anxietate suferă de asemenea şi de depresie: 50% din pacienţii cu depresie au şi anxietate. Se estimează, în general, că 6% din populaţie suferă de depresie şi 2-3% suferă de anxietate (2,3).

Anxietatea agravează şi înrăutăţeşte evoluţia stărilor morbide existente, ducând la distres, dizabilitate şi depresie şi la un şir de alte afecţiuni. Se consideră, că incidenţa ei creşte după vârsta de 35 ani. Numai la 25% din toţi pacienţii cu anxietate generalizată li se stabileşte corect diagnosticul, în timp ce depresia este diagnosticată corect în 65% cazuri (4,5,6).

TABELUL I

Valori descriptive pentru variabila depresie

	Lot	N	Medie	Ab. standard
depresie	depresie	100	23,58	4,783
	depresie+HTA	100	28,32	9,284

S-a constatat că o proporţie numeroasă de femei cu vârsta peste 40 de ani, au raportat niveluri crescute de simptome depresive, corelate cu risc crescut de deces prin BCV, chiar şi după ce FR cardio-vascular au fost controlaţi. Depresia subclinică, deseori necunoscută clinic, poate pune întrebări, privind creşterea riscului cardiovascular (2).

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă una din cele mai importante probleme de sănătate publică datorită prevalenţei mari, fiind cea mai frecventă boală cardiovasculară, datorită implicaţiilor directe în mortalitatea cardiovasculară, precum şi costurilor economice de lungă durată (6).

Prin acest studiu se urmăreşte determinarea interrelaţiei dintre afectarea psihică şi cea somatică la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială ce asociază tulburarea depresivă.

Lucrarea a fost structurată conform următoarelor obiective: compararea celor două loturi în privinţa nivelului depresiei şi anxietăţii; evidenţierea particularităţilor clinice şi evolutive ale tulburării depresive la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiu este de tip analitic, observaţional, caz-martor şi a fost realizat pe 200 de pacienţi, internaţi în secţiile de Psihiatric şi Medicină Internă ale unor Spitale Clinice din România. Studiul a analizat două loturi: un lot de 100 de pacienţi cu depresie şi un lot cu 100 de pacienţi cu depresie şi HTA, dintre care 71 de sex masculin şi 129 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 20 şi 80 ani.

Protocolul de studiu a înregistrat următorii factori: numele/prenumele pacientului; sexul (masculin/feminin); mediul de provenienţă (rural/urban); nivelul de educaţie (studii: primare, gimnaziale, liceu, şcoală profesională, studii universitare); dimensiuni evaluate: gradul HTA; nivelul depresiei, care a fost evaluat cu ajutorul Scalei de depresie Hamilton (HAMD) şi nivelul anxietăţii, care a fost evaluat cu ajutorul Scalei de anxietate Hamilton (HAMA).

TABELUL II

Testul „t" pentru variabila depresie

	testul "t"		
	t	p	Dif. intre medii
depresie	-4,539	,000	-4,740

Pentru prelucrarea statistică a datelor din cadrul acestei cercetări s-a folosit softul statistic specializat *SPSS* (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 15.0 precum şi pachetul de programe *Microsoft Office XP*. Cel mai utilizat test statistic este testul *t-Student* care vizează compararea mediilor a două populaţii. Forma testului t utilizată de noi a fost testul t bivariat pentru două eşantioane independente (independent sample t-test). Testul *Fisher* de analiză a varianţei se foloseşte în cadrul analizei *ANOVA*, de comparare a mediilor mai multor eşantioane.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din prelucrarea datelor clinico-statistice iniţiale efectuate asupra celor două loturi investigate s-a putut realiza o descriere comparativă a loturilor, astfel:

1. Structura loturilor în funcţie de sex

În lotul pacienţilor depresivi s-a remarcat prezenţa femeilor de 61%, iar a bărbaţilor de 39%, iar în lotul pacienţilor cu depresie+HTA s-a remarcat că procentajul femeilor (68%) este mai mare decât al bărbaţilor (32%). Comparând cele două loturi se constată că în ambele cazuri numărul femeilor este mai mare decât cel al bărbaţilor.

TABELUL III

Valori descriptive pentru variabila anxietate

Lot		N	Medie	Ab. standard
anxietate	depresie	100	25,78	6,285
	depresie+HTA	100	28,56	7,007

2. Structura loturilor în funcţie de vârstă

Analizând comparativ cele două loturi se observă o distribuţie asemănătoare, astfel: lotul cuprins între 51 - 60 ani are o frecvenţă crescută în ambele cazuri 37% şi 40%, lotul 41-50 ani este al doilea, cu valori de 22% (lotul cu depresie) şi 26% (lotul cu depresie +HTA), lotul cuprins între 61-70 ani, al treilea ca semnificaţie, şi anume: 22% şi respectiv 12%, locul patru fiind ocupat de decada 31 - 40 ani cu valori de 12% şi 14%, celelalte decade de vârstă prezentând valori mai mici. Se constată că depresia asociată sau nu cu HTA este semnificativă între 41-70 ani, la aceşti pacienţi fiind sumate toate cauzele declanşatoare ale bolii.

3. Structura loturilor în funcţie de mediul de provenienţă

S-a constatat că în lotul cu depresie 45% provin din mediul urban şi 55% din mediul rural, iar în lotul cu depresie+HTA, 54% provin din mediul urban şi 46% din mediul rural.

Putem afirma că patologia asociată este mai mare în mediul urban unde suprasolicitările cotidiene, ritmul de viaţă, urbanizarea, automatizarea, etc., au o contribuţie importantă.

4. Structura loturilor în funcţie de gradul de educaţie

Analiza comparativă a celor două loturi arată o frecvenţă crescută în ambele cazuri a pacienţilor cu şcoală profesională (34% - lotul cu depresie şi 30% - lotul cu depresie +HTA), urmată de cei care au studii postliceale (26% - lotul cu depresie şi 19% - lotul cu depresie+HTA), apoi studiile gimnaziale (15% - lotul cu depresie şi 13% - lotul cu depresie+HTA), studiile liceale (7% - lotul cu depresie şi 14% - lotul cu depresie+HTA), studiile universitare (9% - lotul cu depresie şi 8% - lotul cu depresie+HTA), pacienţii cu studii primare fiind 6% în lotul cu depresie şi 8% în lotul depresie+HTA.

TABELUL IV

Testul „t" pentru variabila depresie

	testul "t"		
	t	p	Dif. intre medii
anxietate	-2,953	,004	-2,780

Distribuţia gradului de educaţie este oarecum asemănătoare între cele două loturi, remarcăm prezenţa studiilor medii net crescută, urmată de studiile superioare, aceasta datorită insecurităţii locului de muncă, insatisfacţiilor financiare, creşterii responsabilităţilor, deci, circumstanţelor familiale şi sociale. În cazul studiilor superioare, stresul la locul de muncă, numărul crescut al sarcinilor şi responsabilităţilor, dorinţa de menţinere a postului şi de avansare fiind cele care declanşează patologia.

Evaluări comparative pe loturile de studiu (lot depresie/ lot depresie+HTA)

a. Depresie: În primul tabel sunt redate valori descriptive pentru variabila depresie, în cazul ambelor loturi, iar în cel de-al doilea rezultatele testului „t". Constatăm de aici că nivelul depresiei pacienţilor cu depresie şi HTA este semnificativ mai crescut comparativ cu nivelul depresiei subiecţilor din lotul celor fără HTA (t=-4,539, p=0,000<0,05).

Astfel, există diferenţe semnificative între cele două loturi în privinţa depresiei. Lotul cu depresie+HTA are nivel semnificativ mai crescut al depresiei.

b. Anxietate: În primul tabel sunt redate valori descriptive pentru variabila anxietate, în cazul ambelor loturi, iar în cel de-al doilea rezultatele testului „t". Constatăm de aici că nivelul anxietăţii pacienţilor cu depresie şi HTA este semnificativ mai crescut comparativ cu nivelul anxietăţii subiecţilor din lotul celor fără HTA (t=-2,953, p=0,004<0,05).

TABELUL V

Variabile evaluate la pacienţii hipertensivi

ANOVA

	F	Sig.
depresie	6,401	,000
anxietate	3,788	,001
IMC	2,246	,032
Dinamism	3,389	,002
Cooperare	4,033	,000
Somatizare	12,260	,000
Depresie_scl	5,073	,000
Anxietate_scl	9,836	,000
Ostilitate_manie	10,069	,000
Anx_fobica	2,373	,024

Astfel, există diferenţe semnificative între cele două loturi în privinţa anxietăţii. Lotul cu depresie+HTA are nivel semnificativ mai crescut al anxietăţii.

Evaluarea loturilor în funcţie de nivelul TA

În cazul pacienţilor cu depresie s-au înregistrat următoarele valori: hipotensiune arterială 21 de cazuri, TA optimă 26 de cazuri, TA normală 31 cazuri şi TA normal înaltă 22 cazuri.

În lotul pacienţilor cu depresie+HTA remarcăm 38 pacienţi cu HTA gradul I, 41 pacienţi cu HTA gradul II, 15 pacienţi cu HTA gradul III şi 6 pacienţi cu HTA sistolică izolată.

În cazul variabilelor cuprinse în continuare (tab. V) am identificat diferenţe semnificative între subiecţii cu valori ale TA diferite - nivelul pragului de semnificaţie, în aceste cazuri a fost mai mic de 0,05.

În cazul depresiei evaluate cu chestionarul HAMD s-au înregistrat următoarele valori ale TA: HTA gradul III (34,67), HTA gradul II (29,24), HTA oscilantă (26,67), HTA gradul I (25,08), TA optimă (24,54), TA normal înaltă (23,77), TA normală (23,71) şi hipotensiune arterială (22).

În cazul anxietăţii evaluate cu chestionarul HAMA s-au înregistrat următoarele valori ale TA: HTA gradul III (33,73), HTA gradul II (29), TA optimă (27,42), HTA oscilantă (27,17), HTA gradul I (26,26), TA normal înaltă (25,45), TA normală (24,81) şi hipotensiune arterială (25,52).

Pacienţii care prezintă gradul III de HTA se caracterizează prin depresie severă şi medie, anxietate generalizată, fobii, mulţi sunt obezi, necooperanţi, introvertiţi, cu tabieturi şi stil de viaţă nesănătos, la care nu sunt dispuşi să renunţe, au tendinţe la solitudine, retragere socială, sedentarism. Sunt convinşi că nu au şanse de însănătoşire, sunt labili psiho-emoţional, psihastenici, neurastenici, cu tulburări mnezice şi prosexice importante, în concordanţă cu gradul de deteriorare psiho-cognitivă. Nu sunt complianţi la tratament.

Pacienţii cu HTA gradul II prezintă grade variate de depresie, însă, în general, aceştia sunt mai puţin sedentari, cu dispoziţie depresiv-anxioasă, majoritatea au obiceiuri alimentare neadecvate, prezintă obezitate gradul I şi II şi supraponderabilitate, acuze somatice multiple datorită existenţei şi altei patologii asociate. Au un grad de ostilitate şi agresivitate pe care le disimulează pentru a putea realiza o bună funcţionare în mediul socio-familial.

Pacienţii cu HTA gradul I sunt mai echilibraţi, au nivele de depresie uşoară şi medie, anxietatea este mai redusă ca intensitate, acuzele somatice sunt diminuate, au un grad de agresivitate crescut, competitivitate crescută. Gândirea este desfăşurată în ritm normal sau uşor accelerat, cu ideaţie centrată pe situaţiile conflictuale intrafamiliale şi socio-profesionale şi mult mai puţin pe starea de sănătate. Sunt integraţi în mediul socio-familial, asociază puseurile hipertensive cu stările de suprasolicitare, stres şi situaţiile conflictuale.

Pacienţii depresivi prezintă asocierea unui grad de anxietate generală cu atacuri de panică. Menţionăm că aceste stări anxioase apar periodic ducând la disconfort, nervozitate, încordare emoţională şi chiar ideaţie autolitică. În timpul episoadelor severe depresia este asociată cu tanatofobia şi cardiofobia care au o evoluţie variabilă, fiind dependente de maladia de bază. Odată cu ameliorarea somatică, treptat diminuează şi depresia, dispare anxietatea şi complexul fobic. Sunt situaţii în care chiar dacă starea somatică s-a ameliorat, frica persistă virând spre un caracter obsesiv, iar în unele cazuri dezvoltând fobii. Apariţia lor este favorizată de tulburările vegetative ce evoluează cu dureri precordiale, tulburări de ritm şi conducere, spasme intestinale, cenestopatii.

Aceşti pacienţi acuză disconfort somato-psihic cu acuze cu caracter somatoform care treptat se transformă în idei ipohondrice. Gândirea este coerentă, desfăşurată în ritm normal sau încetinit, cu ideaţie sumbră, demobilizatoare, centrată pe starea de sănătate şi pe situaţiile conflictuale din mediu, cu ruminaţii autolitice. Cu timpul gândirea suferă modificări, asociind un caracter dominant, stereotip, devine mai rigidă, vâscoasă, egocentristă, cu lentoare ideo-afectivă. Prezintă fatigabilitate, neurastenie, psihastenie, inhibiţie motorie moderată, scăderea elanului vital şi a randamentului util personal, dificultăţi de integrare şi relaţionare, scăderea toleranţei la frustrare, tendinţe la solitudine.

CONCLUZII

Intricarea simptomatologiei psihice cu cea somatică influenţează evoluţia şi prognosticul bolii de bază, fiind necesară o abordare multidimensională din partea specialiştilor.

S-a constatat o frecvenţă crescută a asocierii semnelor şi simptomelor HTA esenţiale cu cele ale sindromului depresiv, cu particularităţi evolutive şi de prognostic.

Clinica şi evoluţia sindromului depresiv, în cadrul HTA, este polimorfă şi prezintă un nucleu în jurul cărui se asociază o serie de stări afective, vegetative şi organice. S-a constatat o influenţă reciprocă dintre gradul HTA şi depresie. Progresarea HTA duce la intensificarea tulburărilor neuropsihice şi invers - evoluţia negativă a depresiei - la majorarea cifrelor TA, deseori cauzând crize hipertensive. Există o relaţie de interdependenţă între HTA şi sindromul depresiv, fiind evidentă utilitatea corecţiei concomitente a ambelor patologii prin tratament medicamentos şi psihoterapie, adecvate.

MULŢUMIRI

Mulţumim domnului Prof. Dr. G.I. Pandele pentru coordonare şi sprijinul acordat.

BIBLIOGRAFIE

1. Barefoot JC, Brummett BH, Helms MJ et. al. Depressive symptoms and survival of patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 790-795.
2. Bromberger JT, Kravitz HM, Wei HL et. al. History of depression and women's current health and functioning during midlife. *General Hospital Psychiatry* 2005; 27: 200-208.
3. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the elderly), *Arch Intern Med* 2004; 164: 289-298.
4. Newman JC. A psychodynamic view of psychosomatic medicine. *Psychosom Med* 2000; 62 (3): 299-303.
5. Schimitz N, Wang JL, Malla A, Lesage A. Joint effect of depression and chronic conditions on disability: results from a population-based study. *Psychosom Med* 2007; 69: 332-338.
6. Yan LL, Liu K, Matthews KA et. al. Comment on psychosocial factors and risk for hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003; 290: 2190-2192.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

INDEXUL DE PERFORMANŢĂ MIOCARDICĂ GLOBALĂ (TEI): CORELAŢIA CU NIVELUL SERIC AL NTproBNP ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Ştefana Miclăuş[1], C. Mornoş[2], Dana Maximov[2], AlinaLupu[2], Dana Popa[2], Maria Puşchiţă[1]
Universitatea de Vest "V. Goldiş" Arad
Facultatea de Medicină
1. Clinica de Medicină internă - Imunologie
2. Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara

THE MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX (TEI-INDEX): THE CORRELATION WITH SERIC NTproBNP LEVELS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY (Abstract): A combined myocardial performance index (isovolumic contraction time plus isovolumic relaxation time divided by ejection time, 'Tei-Index') has been applied in the echocardiographic evaluation of patients with dilated cardiomyopathy (DCM). N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) is released from the left ventricular (LV) in response to myocite stretch and is a powerful prognostic marker for heart failure. **Aim**: To assess the correlation between Tei index and NTproBNP level in patients with DCM. **Methods**: Conventional echocardiography were performed in 50 consecutive patients with DCM, in sinus rhythm, concomitant with NTproBNP determination. Patients with paced rhythm and creatinine clearance <40 mL/min were not included. Tei index was calculated. **Results**: Simple regression analysis demonstrated a statistically significant linear correlation between NTproBNP and Tei index ($r=0.70$, $p<0{,}001$). NTproBNP had weaker relationship with pulmonary artery systolic pressure, indexed left atrial (LA) volume, LA volume, LV ejection fraction, early diastolic transmitral velocity (E) and no relationship with LA diameter, mitral E deceleration time, LV end-diastolic diameter. The area under the ROC curve for prediction of NTproBNP levels >900 pg/mL was maxinal (0.76) for Tei index. The optimal Tei index cut-off for prediction of NTproBNP levels >900 pg/mL was 0.77 (sensitivity=84%, specificity=82%). **Conclusions**: Tei index strongly correlates with NTproBNP in patients with DCM in sinus rhythm, and can be a simple and accurate predictor of the serum NTproBNP level. **Key words**: CONVENTIONAL ECHOCARDIOGRAPHY, TEI INDEX, NTPROBNP, DILATED CARDIOMYOPATHY

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) reprezintă cea mai frecventă formă de cardiomiopatie non-ischemică (1). Deoarece numărul bolnavilor afectaţi de această boală este într-o continuă creştere, este necesară implementarea unor metode diagnostice noi şi mai eficiente, capabile să identifice din timp pacienţii cu risc de a dezvolta insuficienţă cardiacă şi să permită o mai bună monitorizare a tratamentului. Ecocardiografia este metoda neinvazivă cea mai utilizată pentru diagnosticul şi urmărirea acestei afecţiuni cardiace. In 1995 a fost introdus de către Tei şi colaboratorii săi un nou indice care explorează funcţia globală a VS, indice definit prin raportul dintre suma timpilor de contracţie si relaxare izovolumetrică şi timpul de ejecţie al ventriculului stâng (VS). Acest indice reproductibil, simplu şi independent de frecvenţă cardiacă sau tensiunea arterială, poartă numele de indice de performanţă miocardică globală sau mai simplu, indice Tei (2). El este utilizat la ora actuală în practica clinică drept marker prognostic al insuficienţei cardiace (3).

Un alt parametru neinvaziv care s-a impus in ultimii ani in evalurea diagnostică şi prognostică a insuficienţei cardiace îl reprezintă nivelul NTproBNP seric (porţiunea N terminală a peptidului natriuretic cerebral) (4). Acest neurohormon este eliberat în principal de către miocardul ventricular ca răspuns la creşterea presiunii şi volumului intracavitar. Au fost raportate corelaţii între nivelul NTproBNP seric şi presiunea telediastolică intraventriculară stângă, fracţia de ejecţie (FE) a VS, presiunea capilară pulmonară si volumul VS (5). Studiul actual îşi propune să analize relaţia dintre Tei index şi nivelul NTproBNP seric precum şi compararea acestui indice Doppler cu alţi parametri obtinuţi prin ecocardiografie convenţională.

METODĂ

Au fost analizaţi 50 de pacienţi consecutivi având CMD, în ritm sinusal, adresaţi pentru ecocardiografie. Bolnavii cu ritm electrostimulat sau clearance al creatininei <40 ml/min nu au fost incluşi in acest lot. În acord cu Organizaţia Mondială a Sănătaţii, CMD a fost diagnosticată pe urmatoarele criterii: diametrul telediastolic al VS depăşind cu peste 12% valoarea estimată conform formulei lui Henry, fracţie de scurtare a VS sub 25% şi absenţa leziunilor coronariene semnificative angiografic (6,7). Valoarea estimată a diametrului telediastolic al VS se calculează după formula (8): $[45.3 \times \text{suprafaţa corporală}^{1/3}] - [0.03 \times \text{vârsta}] - 7.2$.

Ecocardiografia transtoracică a fost realizată cu un aparat HP Sonos-5500, Philips, Andover, Massachusetts, concomitent cu determinarea nivelului NTproBNP seric. S-au determinat diametrul antero-posterior al atriului stâng (AS), diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular, FEVS, raportul între fluxul diastolic transmitral precoce şi tardiv (E/A), timpul de decelerare al undei E, suprafaţa AS, presiunea sistolică în artera pulmonară, în concordanţă cu recomandarile Societaţii Americane de Ecocardiografie (9,10). Volumul AS a fost măsurat la toţi pacienţii prin metoda arie lungime biplan (10) şi ulterior indexat la suprafaţa corporală a pacientului.

Pentru calcularea Tei index au fost utilizate intervalele de timp ale fluxului Doppler transmitral şi respectiv transaortic din incidenţe apicale (2): “a” reprezintă intervalul de timp de la sfârşitul până la debutul fluxului diastolic transmitral, iar “b” intervalul de la începutul până la sfâşitul fluxului sistolic transaortic (respectiv timpul de ejecţie). Indicele de performanţă miocardică Tei se calculează după formula (a-b)/b (fig. 1).

De la toţi pacienţii s-a prelevat un eşantion de sânge venos concomitent cu efectuarea ecocardiografiei şi s-a determinat nivelul NTproBNP seric cu ajutorul unui analizor Roche-Elecsys 2010 (11). O valoare a NTproBNP de peste 900 pg/mL a fost considerată crescută (12).

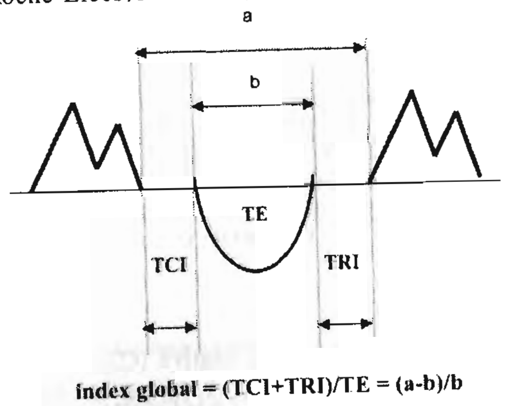


Fig. 1. Calcularea indicelui Tei de performanta globala a ventriculului stang. TCI = timp de contractie izovolumetrica, TRI = timp de relaxare izovolumetrica, TE = timp de ejectie, a = intervalul de timp de la sfirsitul pina la debutul fluxului diastolic transmitral, b = intervalul de la inceputul pina la sfisitul fluxului sistolic transaortic (respectiv timpul de ejectie). Indicele Tei = (a-b)/b .

METODA STATISTICĂ

Datele sunt prezentate sub formă de valori medii ± deviaţia standard (DS). Relaţia între nivelul NTproBNP seric cu diferiţi parametri ecocardiografici a fost analizată utilizând regresia liniară simplă. O valoare a coeficientului $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă. Acurateţea parametrilor privind estimarea nivelelor crecute ale NTpro BNP a fost analizată utilizând curba *Receiver-Operating Characteristic* (ROC). Datele au fost analizate cu ajutorul unui program informatic specializat (SPSS 11.5 ; SPSS, Chicago, Illinois).

Studiul a fost aprobat de către comitetul de etică al spitalului; toţi pacienţii şi-au exprimat acordul scris pentru includerea în studiu.

REZULTATE

Caracteristicile principale ale pacienţilor analizaţi sunt prezentate in tabelul I.

Regresia liniară simplă documentează o corelaţie semnificativă statistic între valoarea indicele Tei şi nivelul NTproBNP seric (r=0.70, p<0,001) (fig 2). O valoare mai redusă a coeficientului de corelaţie a fost înregistrată în cazul corelaţiei dintre NT-proBNP şi alţi parametri analizaţi: presiunea sistolică în artera pulmonară (r= 0,54, p<0.001), volumul AS indexat (r = 0.50, p=0.006), volumul AS (r=0,42, p< 0,01), FEVS (r= -0,41, p=0,01), velocitatea undei E transmitrale (r = 0,41, p<0.01), aria AS (r=0,31, p=0,03), raportul E/A (r= 0,34, p=0.01). Corelaţiile între NTpro BNP şi diametrul AS, timpul de decelerare al undei E, diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular nu au

TABELUL I

Caracteristicile principale ale lotului de pacienţi analizaţi (număr(%), respectiv medie ± DS)

Caracteristici	Valoare
Vârsta medie, ani	63 ± 12
Sex feminin/masculin	17 (34%) / 33 (66%)
Indice de masă corporală, kg/m^2	27.3 ± 4.92
Frecvenţă cardiacă (batai/min)	73 ± 13
Presiune arterială medie, mmHg	98.5 ± 14.2
Cardiomiopatie toxică	23 (46%)
Cardiomiopatie idiopatică	18 (36%)
Cardiomiopatie postmiocarditică	6 (12%)
Cardiomiopatie postpartum	2 (4%)
Cardiomiopatie autoimună	1 (2%)
Clasa funcţională NYHA	
II	23 (46%)
III	20 (40%)
IV	7 (14%)
Fracţie de ejecţie VS (%)	29 ± 14
E, cm/s	77.2 ± 27.1
Presiune sistolică în artera pulmonara, mmHg	42.5 ± 16.7
Tei index	0.88 ± 0.2
NTproBNP, pg/ml	4246 ± 4748
NTproBNP > 900 pg/ml	39 (78%)

E = velocitatea maximă a fluxului diastolic precoce transmitral; NTproBNP = porţiunea N terminală a peptidului natriuretic cerebral; VS = ventricul stang.

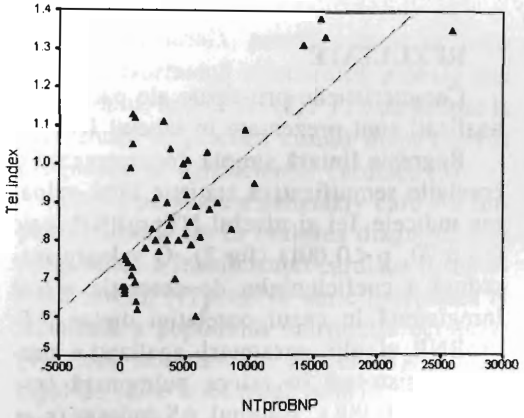


Fig. 2. Corelaţia dintre Tei index şi nivelul NTproBNP seric la pacienţii având cardiomiopatie dilatativă (r=0.70, p<0,001)

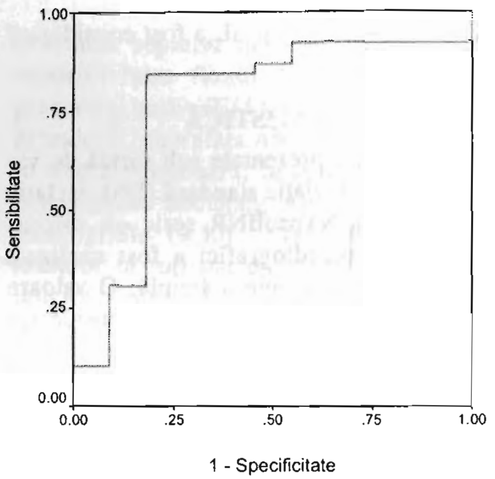


Fig. 3. Curba ROC privind estimarea nivelelor serice de NTproBNP de peste 900 pg/ml prin utilizarea Tei index la pacienţii analizaţi (aria de sub curba = 0.76, 95% interval de confidenţă = 0.58 - 0.95).

fost semnificative statistic

Analizând curbele ROC pentru estimarea nivelelor NTproBNP serice de peste 900 pg/mL au arătat o arie sub curba maxima în cazul Tei index (0.76, 95% interval de confidenţă = 0.58 - 0.95) (fig. 3). Valoarea cut-off optimă pentru acest parametru este de 0.77, având o sensibilitate de 84% şi o specificitate de 82%.

DISCUŢII

În studiul actual am analizat corelaţia dintre un parametru Doppler recent introdus în practica clinică, indicele Tei, şi nivelul NTproBNP seric la pacienţi consecutivi având CMD, în ritm sinusal, adresaţi pentru ecocardiografie transtoracică. Indicele Tei de performanţă globală a VS a prezentat o acurateţe superioară altor parametri ecocardiografici convenţionali pentru estimarea nivelelor crescute ale NTproBNP.

Datele privitoare la relaţia dintre parametri ecocardiografici standard şi NTpro BNP sunt contradictorii. Unele studii au aratat o corelaţie semnificativă statistic între NTproBNP si FEVS (13,14), diametrul telediastolic al VS (14), diametrul AS (15), grosimea septului interventricular (15), volumul AS indexat (16), presiunea sistolică în artera pulmonară (13). Totuşi, în aceste studii nu a fost identificată o corelaţie semnificativă statistic între NTproBNP şi alţi parametri ecocardiografici analizaţi: timpul de decelerare al undei E (13), suprafata AS (13), unda E (13), raportul E/A (15). În studiul nostru am identificat o corelaţie semnificativă statistic între NTproBNP şi presiunea sistolică în artera pulmonară, volumul AS indexat, volumul AS, FEVS, velocitatea undei E transmitrale, aria AS, raportul E/A, însă valorile coeficienţilor de corelaţie au fost modeste. Corelaţiile între NTproBNP şi diametrul atriului stang, timpul de decelerare al undei E, diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular nu au prezentat semnificaţie statistică. Aceste diferenţe ar putea fi explicate de către criteriile de includere: în studiul nostru am urmărit pacienţi în ritm sinusal si CMD, în timp ce lotul analizat catre Tretjak şi colaboratorii 60% dintre pacienţi au prezentat fibrilaţie atrială, iar Ceyhan şi colaboratorii s-au limitat la pacienţi cu hipertensiune arterială.

In studiul actual, cea mai puternică corelaţie liniară cu nivelul seric al NTproBNP a prezentat-o indicele Tei de performanţă globală a VS. Acest lucru era de aşteptat, întrucât, atât indicele Tei cât şi NTproBNP explorează funcţia globală VS (atât funcţia sistolică cât şi funcţia diastolică) (17, 18). De asemenea, indicele Tei a prezentat cea mai mare acurateţe pentru identificarea nivelelor de NTproBNP de peste 900 pg/mL, valoarea cut-off optimă fiind 0.77. Această valoare ar putea fi utilizată în practica medicală pentru detectarea valorilor crescute ale peptidului natriuretic cerebral la pacienţii având CMD.

LIMITE

Deşi numărul pacienţilor este relativ mic, am reuşit totuşi obţinerea câtorva date statistice interesante. Întrucât au fost excluşi pacienţii cu ritm electrostimulat sau clearance al creatininei <40 mL/min, rezultatele obţinute trebuie aplicate cu precauţie la aceste categorii de bolnavi. De asemenea, în mod deliberat nu au fost utilizaţi parametri cum ar fi fluxul de vene pulmonare sau velocitatea de propagare a fluxului transmitral in mod M color. Aceşti parametri sunt ceva mai greu de obţinut in practică cotidiană şi prelungesc durata de examinare a bolnavului adresat pentru un simplu screening.

CONCLUZII

Ecocardiografia transtoracică convenţională constituie o metodă eficientă şi acurată de estimare a NTproBNP seric la pacienţii având CMD, în ritm sinusal. Dintre parametri analizaţi, indicele Tei prezintă cea mai strânsă corelaţie liniară cu nivelul NTproBNP seric şi reprezintă un predictor puternic al nivelului plasmatic al acestui marker biologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J* 2008; 29 (2): 144-146.
2. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366.
3. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15 (9): 864-868.
4. Tiong LK, Houman A, Girish D. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 38-45.
5. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-748.
6. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.

8. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980 ; 62 : 1054-1061.
9. Quiñones MA, Otto C M, Stoddard M. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography : a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 ; 15 : 167-184.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006 ; 7 (2) : 79-108.
11. Karl J, Borgya A, Galluser A et al. Development of a novel, N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 : 177-181.
12. Krauser D, Lloyd-Jones D, Chae C et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure : a proBNP Investigation of Dyspneea in the Emergency Departament (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005 ; 149 (4) : 744-750.
13. Tretjak M, Verovnik F, Benko D, Kozel M. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005 ; 7 (4) : 520-524.
14. Elnoamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function : Correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr* 2006 ; 7 (3) : 187-198.
15. Ceyhan C, Unal S, Yenisey EC et al. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction : correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007 ; DOI 10.1007/s10554-007-9256-2
16. Barclay JL, Kruszewski K, Croal BL. Relation of left atrial volume to B-type natriuretic peptide levels in patients with stable chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 (1) : 98-101.
17. Burke M, Cotts W. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007 ; 12 (1) : 23-36.
18. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006 ; 175 (6) : 611-617.

NOUTĂŢI

REMINERALIZAREA CONTROLATĂ A SMALŢULUI ÎN PREZENŢA AMELOGENINELOR ŞI FLUORULUI

Reconstrucţia structurilor asemănătoare smalţului la nivel dentar reprezintă un important subiect de studiu în medicina dentară şi ştiinţele materialelor. Rolul important al amelogeninelor în modularea mineralizării cristalelor organizate de fosfat de calciu a fost stabilit de numeroase cercetări. Autorii acestui studiu au utilizat amelogenina şi o metodă biomimetică modificată pentru a remineraliza suprafaţa smalţului demineralizat în scopul formării unor straturi minerale care să conţină cristale organizate aciculate de fluor-hidroxiapatită. Efectul asupra microstructurii mineralului a fost evaluat utilizând microscopie electronică prin scanare, difracţie cu raze X şi spectroscopie Fourier. La concentraţii ale amelogeninei (rP172) sub 33 microg/mL, nu s-a observat nici un efect semnificativ. În prezenţa unei soluţii de 1mg/L de fluor şi a unei concentraţii de 33 microg/L amelogenină, a fost iniţiată formarea cristalelor fuzionate pe suprafaţa smalţului. Amelogenina a stimulat formarea grupată de cristale de fluor-hidroxiapatită aciculate, într-un mod care a fost dependent de doză. Aceste rezultate încurajatoare susţin continuarea cercetărilor în domeniul sintezei biomimetice a nano-compozitelor cu amelogenină şi fluor-hidroxiapatită. Realizarea unui astfel de biomaterial ar deschide noi perspective în stomatologia restaurativă (Fan Z, Sun Z, Moradian-Oldak J. Controlled remineralization of enamel in the presence of amelogenin and fluoride. *Biomaterials* 2009 ; 30(4) : 478-483).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

MEASUREMENT OF PLASMA OX-LDL AND CAROTID IMT MAY REPRESENT USEFUL MARKERS FOR ATHEROSCLEROSIS AND MAY REPRESENT POTENTIAL TARGETS FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS

Germaine Savoiu[1], Simona Drăgan[2], Carmen Cristescu[3], Corina Serban[4], Lavinia Noveanu[5], Daniela Ionescu[3], T. Nicola[6], Oana Duicu[4], Andreea Raducan[4], Mirela Voicu[3]
University of Medicine and Pharmacy "V. Babeş" Timişoara
School of Pharmacy
1. Anatomy, Physiology and Pathophysiology Department
School of Medicine
2. Department of Preventive Cardiology and Rehabilitation
3. Department of Clinical Pharmacy
4. Pathophysiology Department
5. Physiology Department
6. Clinic of Oncology

RELATIONSHIP OF OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEINS TO CAROTID ARTERY INTIMA - MEDIA THICKNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS (Abstract) : Oxidation of LDL plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. Increased wall thickness precedes plaque formation and noninvasive B-mode ultrasonographic measurement of IMT is considered a useful marker of the development of the carotid atherosclerosis. **Material and method** : The present study was designed to assess the association of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) with carotid intima-media thickness (IMT) in hypertensive patients. Oxidized LDL (enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa) and carotid IMT (high-resolution B-mode ultrasonography) were assessed in 74 patients, aged between 45 and 65 years, diagnosticated with arterial hypertension. **Results** : We observed significantly higher plasma levels of total cholesterol (236.32 ± 41.96 mg/dl), LDL cholesterol (166.92 ± 38.55 mg/dl), triglycerides (180.79 ± 72.05 mg/dl) and low plasma levels of HDL-cholesterol (33.24 ± 7.99 mg/dl) in all patients. We noticed higher plasma levels of ox-LDL (77.34 ± 24.78mg/dl) and carotid IMT was increased (1.41 ± 0.31 mm). The statistically analysis done using Pearson's test and Student's t - test indicated that there were correlations of ox-LDL with : IMT ($p < 0.05$, $r=0.408$), total cholesterol ($p < 0.05$, $r=0.498$), LDL-cholesterol ($p < 0.05$, $r= 0.527$), triglycerides ($p < 0.05$, $r=0.385$) and HDL-cholesterol ($p< 0.05$, $r = -0.442$). **Conclusion** : Higher plasma levels of ox-LDL were associated with increased carotid IMT in hypertensive patients. Measurement of plasma Ox-LDL and carotid IMT may represent useful markers for atherosclerosis and may represent potential targets for therapeutic interventions.

Key words : OX-LDL, CAROTID IMT, ATHEROSCLEROSIS, HYPERTENSION

After the initial studies by Goldstein (1979) on modification of low-density lipoprotein (LDL) and its role in atherosclerosis, several studies have investigated the role of modified LDL as a biochemical risk factor for atherosclerosis (8). Of the various modified forms of LDL, oxidized LDL (ox-LDL) has gained a lot of interest recently (2).

The oxidative conversion of LDL to ox-LDL is considered to be an important event

TABLE I
Characteristics of the study subjects (n = 74)

CHARACTERISTICS	MEAN ± SD
Age (years)	56.63 ± 11.62
Systolic blood pressure (mm Hg)	183.92 ± 19.06
Diastolic blood pressure (mm Hg)	98.42 ± 5.71
Total cholesterol (mg/dL)	236.32 ± 41.96
Triglycerides (mg/dL)	180.79 ± 72.05
LDL cholesterol (mg/dL)	166.92 ± 38.55
HDL cholesterol (mg/dL)	33.24 ± 7.99
Mean carotid IMT (mm)	1.41 ± 0.31
Ox-LDL (mg/dL)	77.34 ± 24.78

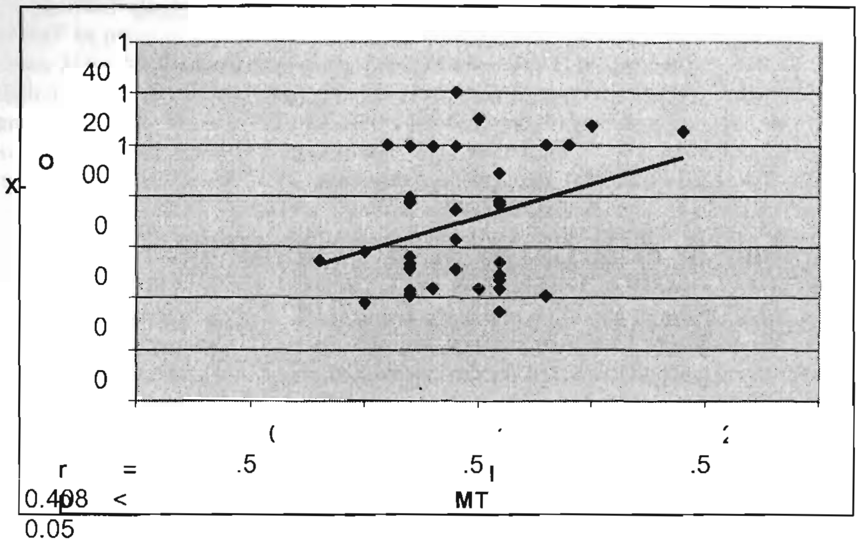


Fig. 1. The correlation between ox-LDL and IMT

in the biologic process that initiates and accelerates the development of the early atherosclerotic lesion (10). Furthermore, circulating ox-LDL has also been proposed to give additive informations to that provided by Global Risk Assessment Scoring (6) for assessing the risk for cardiovascular diseases.

Several studies have reported on increased circulating levels of ox-LDL in relation to late end points of atherosclerotic process (6) and few studies have looked at the relation of ox-LDL with subclinical atherosclerotic markers such as IMT (9).

The development of the B-mode ultrasound technique has made it possible to noninvasively study the atherosclerotic process. Intima-media thickness (IMT) of the carotid artery has been used as a noninvasive indicator for the atherosclerotic process in the coronary arteries (5).

We investigated in our study if plasma circulating oxidized LDL was associated with the thickness of the common carotid intima - media in a group of 74 hypertensive patients.

MATERIAL AND METHOD

A number of 74 subjects (52 men and 22 women) have voluntarily completed a questionnaire for identification of cardiovascular risk factors, which comprised: personal data (age, gender), hypertension, obesity and cigarette smoking. An objective examination assessed systolic and diastolic arterial blood pressure.

All patients underwent clinical and paraclinical investigations, considering hypertension evolutive stages, anatomical (bidimensional echography and Doppler ecography), morphological (carotid intima media thickness) and functional changes (serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, oxidized LDL).

Hypertension was defined as a systolic blood pressure of =140 mmHg and/or a diastolic blood pressure of =90 mmHg as mean of three measurements in at least three visits at 1-week intervals or receiving antihypertensive treatment in concordance with the guidelines for hypertension 2008.

Exclusion criteria were ischemic heart disease, acute coronary syndrome, stroke, or presence of a major illness such as cancer, liver disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus and depression.

Measurement of intima-media thickness

Intima-media thickness (IMT) is a marker of subclinical atherosclerosis at the level of the carotid arteries. It was measured by high-frequency 10MHz ultrasound transducers in both carotid arteries, on the distal straight 1 cm of the common carotid arteries, the carotid bifurcations, and the proximal 1 cm of the internal carotid arteries. The carotid IMT is determined as the average of 12 measurements (both sides 6 measurements each from the near and far wall of each of the three segments). A value > 1 mm was considered abnormal.

Biochemical Analysis

The measurement of total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride levels was made by current biochemical method, using Reflotom. LDL cholesterol was calculated with Friedewald formula (3). Ox-LDL was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa).

Data analysis

All the values were presented as mean ± standard deviation. The statistically analysis was done using Pearson's test (for correlation) and Student's t - test. $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Excel Microsoft Office 2003. Pearson correlation analysis was carried out to determine the relation of ox-LDL with other risk variables (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) and to determine the association of ox-LDL with IMT.

RESULTS

Distribution of traditional cardiovascular risk factors and laboratory measurements of the study participants are shown in Table 1.

The subjects were predominantly male and were commonly overweight. Many subjects reported current smoking and a history of hypertension.

The correlation between ox-LDL and total cholesterol was direct, moderate and significant ($p < 0.05$, $r = 0.498$). The correlation between ox-LDL and HDL-cholesterol was inverse, weak and significant ($p < 0.05$, $r = -0.442$). The correlation between ox-LDL and LDL was moderate, direct and significant ($p < 0.05$, $r = 0.527$). The corre-

TABLE II
Correlations coefficient between ox-LDL, lipid parameters and IMT

Variant	r	P
CT	0.498	<0.05
LDL-Cholesterol	0.527	<0.05
HDLcholesterol	-0.442	<0.05
Triglycerides	0.385	0.032
IMT	0.408	<0.05

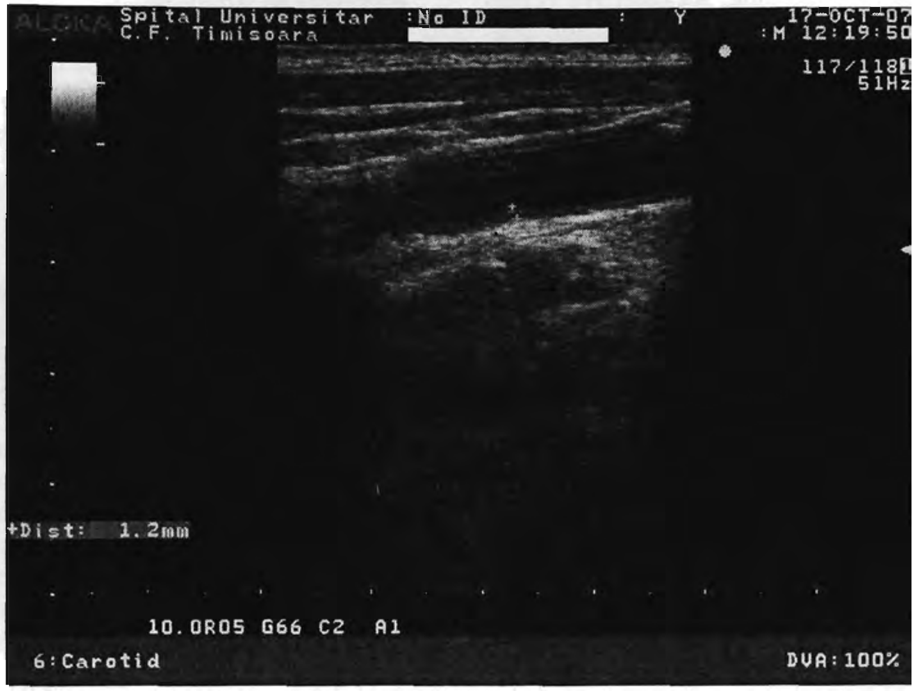


Fig. 2. Longitudinal section of the common carotid artery

lation between ox-LDL and triglycerides was weak, direct and significant (p=0.032 and r=0.285).

The correlation between ox-LDL and IMT was direct, weak and significant (fig. 1).

Arterial thickening provides the earliest evidence of atherosclerosis, or hardening of the arteries, the beginning stage of a disease process that leads to heart disease and stroke (fig. 2).

The correlations coefficient between ox-LDL, lipid parameters and IMT were presented in table II.

DISCUSSION

The role of ox-LDL in atherosclerosis is well recognized (10). The results of the present study showed that ox-LDL was related to carotid IMT and plaque occurrence in the carotid arteries.

It has been hypothesized that LDL is oxidized in the intima of the arterial vessel wall. Oxidized LDL increases the adherence and penetration of monocytes, by stimulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and the inflammatory process, resulting in foam cell formation and thereby triggering the atherosclerotic lesion (11). Oxidized LDL is found in monocyte-derived macrophages in atherosclerotic lesion, but not in normal arteries (1). It has also been suggested that ox-LDL induces smooth muscle cell proliferation (7).

Our study also supports an earlier prospective study, which showed that baseline ox-LDL was associated with number of plaques in the carotid artery (12). Furthermore, ox-LDL has been shown to be directly related to the severity of the disease, assessed by angiography (9). In the study by Hulthe and Fagerberg 2002, ox-LDL showed a good correlation with cytokines, indicating its role in triggering the immune system. Furthermore, earlier studies provided evidence for the role of ox-LDL in triggering adhesion of monocytes favoring the progression of atherosclerotic process (10).

Previous studies of patients with acute coronary syndromes have suggested that elevated serum levels of ox-LDL could be explained by ruptured atherosclerotic plaques, ischemic injury, or even remote inflammatory sources (13).

The results of the present study are also in accordance with the study of Hulthe, Fagerberg and Metso who showed that ox-LDL showed a strong association with IMT.

To conclude, the finding that circulating oxidized LDL is associated with the severity of coronary atherosclerosis supports the hypothesis that oxidized LDL has a profound role in the development of atherosclerosis.

Intima–media thickness of the internal carotid artery is strongly associated with the risk of myocardial infarction and stroke in hypertensive patients. Measurements of carotid-artery intima–media thickness retain predictive power with respect to new cardiovascular events even after traditional risk factors for cardiovascular events have been taken into consideration; moreover, such measurements seem more powerful predictors than these same risk factors.

REFERENCES

1. Chisolm III GM, Hazen SL, Fox PL, Cathcart MK. The oxidation of lipoproteins by monocytes--macrophages. Biochemical and biological mechanisms. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 25959-25962.
2. Faviou E, Vourli G, Nounopoulos C, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Circulating oxidized low density lipoprotein, autoantibodies against them and homocysteine serum levels in diagnosis and estimation of severity of coronary artery disease. *Free Radic Res* 2005 ; 39 : 419-429.
3. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 499–502.
4. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low-density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 333-337.
5. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Int Med* 1994 ; 236 : 567–573.
6. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 844-848.
7. Heery JM, Kozak M, Stafforini DM et al. Oxidatively modified LDL contains phospholipids with platelet-activating factor–like activity and stimulates the growth of smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2322-2330.
8. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998 ; 98 : 1487-1494.
9. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 1162-1167.
10. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 20963-20966.
11. Yla-Herttuala S. Is oxidized low-density lipoprotein present in vivo? *Curr Opin Lipidol* 1998 ; 9 : 337-344.
12. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized lowdensity lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med* 2004 ; 256 : 413-420.
13. Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001 ; 103 : 1930–1932.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

MENINGITE BACTERIENE COMUNITARE: ANALIZA PE 10 ANI

Egidia Miftode[1], A. Vâţă[1], D. Leca[1], M. Hurmuzache[1], Olivia Dorneanu[2], Carmen Manciuc[1], V. Luca[1], Carmen Dorobăţ[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Boli Infecţioase
2. Disciplina de Microbiologie

COMMUNITY ACQUIRED ACUTE BACTERIAL MENINGITIS - A 10 YEAR REVIEW (Abstract): Bacterial meningitis is still an important topic for the infectious diseases specialist, due to it's high incidence, severity and it's high mortality rate. **Material and method**: We retrospectively studied 679 patients diagnosed with community acquired bacterial meningitis in the Infectious Diseases Hospital Iaşi, Romania between 1998 and 2007. **Results**: The annual number of admissions slightly decreased in the last years. Most patients were males (62.1%). Predisposing factors were present in 34.9% of cases. Seizures were described in 19.6% of cases, more frequent in children. The CSF was purulent only in 69.4% of patients, 29.6% of them receiving antibiotics prior to admission; the albumin level in the CSF of pneumococcal meningitis was higher than in other meningitis. The etiology was established in 51.6% of cases, more frequent in sucklings (68.1%). *N. meningitidis* was the most common cause of community acquired acute bacterial meningitis (CABM) (28.5%) followed by *S. pneumoniae* (14%). *S. pneumoniae* was susceptible to penicillin in 79% of cases. The mean mortality rate was 13.1%. **Conclusion**: Factors associated with a poor prognosis were: pneumococcal etiology, age over 60, and the presence of seizures or coma at admission. **Key words**: BACTERIAL MENINGITIS, COMMUNITY ACQUIRED, PROGNOSIS.

Meningitele bacteriene constituie şi în prezent o problemă importantă a patologiei infecţioase, atât datorită incidenţei ridicate la unele grupe de vârstă, gravităţii tabloului clinic, dificultăţii diagnosticului etiologic, posibilităţilor terapeutice relativ limitate, mortalităţii şi sechelarităţii ridicate. Creşterea rezistenţei bacteriilor la antibiotice (ex: *S. pneumoniae*), extinderea spectrului etiologic, îmbogăţirea arsenalului terapeutic cu noi molecule potente sunt alte probleme care necesită toată atenţia specialistului infecţionist.

În acest context ne-am propus analiza cazurilor de meningită bacteriană comunitară, tratate în cel mai mare spital de profil din Moldova, în ultimii 10 ani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat retrospectiv un număr de 679 foi de observaţie ale pacienţilor cu meningită bacteriană comunitară, internaţi în Spitalul Clinic de Boli infecţioase *"Sfânta Parascheva"* din Iaşi, în perioada 1998-2007.

Diagnosticul de meningită bacteriană s-a bazat pe tabloul clinic şi pe caracterele citologice, biochimice şi microbiologice (examen direct, cultură, latex aglutinare) ale lichidului cefalorahidian.

Caracterul comunitar al meningitei a fost acordat pacienţilor care nu au avut în ultimele 3 luni intervenţii neuro-chirurgicale, anestezii epidurale, nepurtători de dispozitive implantabile ventriculo-peritoneale, fără traumatisme cranio-cerebrale sau malformaţii ale coloanei vertebrale sau ale cutiei craniene. Au fost excluşi pacienţii cu meningită tuberculoasă şi cei cu infecţie HIV.

Analiza statistică s-a realizat folosind programele informatice *Microsoft Excel* şi *Analyse-it*. Am folosit testele *t-Student* şi ANOVA pentru compararea diferenţei dintre mediile variabilelor cantitative, χ^2 pentru compararea frecvenţelor de apariţie a unor evenimente de tip calitativ, indicatori statistici descriptivi, intervale de încredere 95%.

REZULTATE

În intervalul de 10 ani studiat s-au înregistrat 2444 de meningite acute, majoritatea (55,4%) fiind de etiologie virală, 34,5% - de etiologie bacteriană şi 10% - meningite tuberculoase.

Din totalul de 844 cazuri de meningite bacteriene 80,45% (679) au fost considerate comunitare.

Numărul mediu anual de meningite bacteriene comunitare a fost de 67,7 (CI 95%: 57,1 - 78,6), existând în ultimii 5 ani o uşoară tendinţă la scădere, nesemnificativă statistic (74,3 *vs.* 61,4, t=1,44, p=0,18).

Pentru perioada 1998 - 2003 se constată o treptată scădere a numărului de internări de la 94 în 1998 la 47 în 2003 pentru ca în perioada 2004 - 2006 numărul anual să crească, fiind în medie de 68,7 (fig. 1).

Majoritatea pacienţilor au fost de sex masculin - 62.1%. Mediul de provenienţă al bolnavului pare să nu fi influenţat riscul dezvoltării meningitei, raportul dintre urban şi rural fiind echilibrat (U/R = 0,99).

Vârsta pacienţilor incluşi a variat între 23 zile şi 83 de ani, cu o valoare medie de 26,3 ani (CI 95%: 24,2 - 28,5 ani) (fig. 2).

Copiii (<15 ani) au reprezentat 43.5% din cazuri, dintre aceştia 41,2% (88 cazuri) fiind nou-născuţi sau sugari. Doar 7,7% din pacienţi (38 cazuri) au avut peste 65 de ani.

În 34,9% din cazuri au existat factori favorizanţi sau comorbidităţi ce au contribuit la infecţia meningelui. Frecvenţa acestora este redată în tabelul I.

Aproape o treime (29,6%) dintre bolnavi au fost spitalizaţi în prealabil şi au primit antibioterapie iniţială în alte spitale de Boli infecţioase (10,1%) sau cu alte profiluri (19,5%).

Cel mai constant simptom la internare l-a constituit febra, prezentă la 91,9% dintre pacienţi. Convulsii (generalizate sau localizate) au fost întâlnite la aproape 1/5 din pacienţi, fiind semnificativ mai frecvente la copil, în special la sugar (26,1%

TABELUL I
Factori favorizanţi / comorbidităţi

Factori favorizanţi	%
Otită	10,9
Infecţii respiratorii (angină, sinuzită, pneumonie)	9,0
Diabet zaharat	1,5
Ciroză hepatică	1,4
Etilism cronic	7,8
Alte cauze de imunodepresie	1,1
Asocieri	3,1

TABELUL II
Semne şi simptome la internare

Semne, simptome	%
febra	91,9
cefalee	73,2
sindrom de contractură	61,1
vărsături	84,1
fotofobie	32,6
alterarea stării de conştienţă	13,1
convulsii	19,6
exantem	8,1

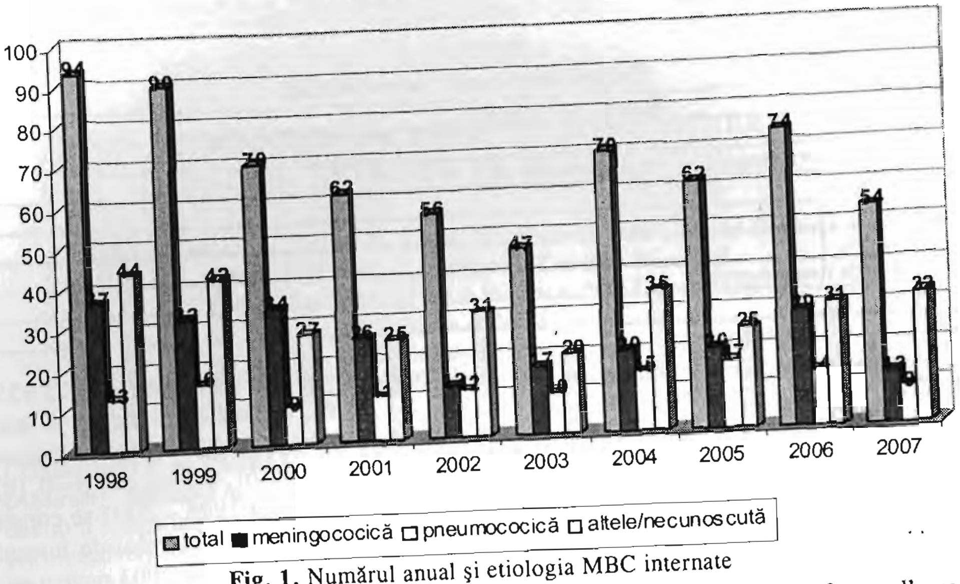


Fig. 1. Numărul anual şi etiologia MBC internate

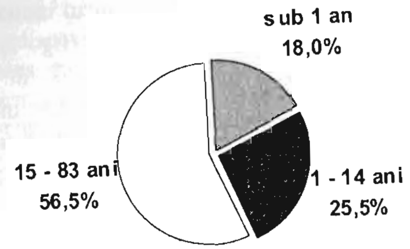


Fig. 2. Distribuţia pacienţilor în funcţie de grupa de vârstă

vs. 24% *vs.* 15.8%, $\chi^2=6,29$, p=0,043).

13,1% dintre pacienţi au fost în comă la internare, procentul acestora fiind semnificativ mai mare printre cei cu un debut al bolii de peste 48 de ore (p=0,046) în momentul internării (tab. II).

Puncţia lombară a fost efectuată la toţi pacienţii, studiul lichidului cefalorahidian fiind esenţial pentru stabilirea diagnosticului de meningită bacteriană.

Aspectul macroscopic al LCR-ului a variat în funcţie de momentul efectuării puncţiei, tratamentul primit anterior, etiologie sau alţi factori individuali (*status* imunitar).

LCR-ul a fost purulent la internare în doar 69,4% din cazuri, existând diferenţe semnificative între lotul cu (42,3%) şi fără tratament antibiotic (89,2%) anterior puncţiei (p<0,02). Aspectul a fost tulbure la 18% din cazuri şi xantocrom la 9% din pacienţi. În sediment au predominat polimorfonuclearele la 80,8% din cazuri (CI 95%: 68,8 - 92,7).

Nivelul mediu al albuminorahiei la internare a fost de 3.3 g/L (CI 95%: 2,1 - 4,4), fiind semnificativ mai mare în cazul etiologiei pneumococice (5.8 *vs.* 2.75 g/L, t=2,29, p=0,03).

Glicorahia medie la internare a fost de 0,31 g/L, iar clorurorahia de 6,7 g/L; acestea nu au variat semnificativ în funcţie de etiologie.

Etiologia meningitelor studiate a putut fi stabilită doar în 51.6% în condiţiile în care 29% din pacienţi au fost trataţi iniţial în alte unităţi medicale.

Am remarcat că documentarea bacteriologică a fost semnificativ mai frecventă la copil, în special la nou-născut şi sugar (tab. III).

Cultura LCR a fost pozitivă la 30,enţi diagnosticul etiologic s-a bazat pe evidenţierea patogenului la examenul direct al LCR, iar în 4,1% din cazuri pe latex-aglutinare. La doi pacienţi etiologia a fost susţinută de izolarea din hemoculturi a bacteriei cauzatoare (meningococ). În 6,4% din cazuri, la care nu au existat probe microbiologice pozitive, aceasta a fost susţinută de apariţia exantemului peteşial caracteristic infecţiei meningococice şi de evoluţia rapid favorabilă a constantelor LCR.

Cea mai frecventă etiologie a meningitelor bacteriene a fost meningococul, iden-

TABELUL III

Frecvenţa identificării agentului etiologic, în funcţie de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	**Etiologie (%)**		χ^2	**p**
	necunoscută	**cunoscută**		
< 1 an	31,9	68,1	22,37	<0,002
1 - 14 ani	56,8	49,2		
>14 ani	61,5	44,8		

TABELUL IV

Frecvenţa patogenilor identificaţi, în funcţie de grupa de vârstă

Agent etiologic	**Grupă de vârstă**			χ^2	**p**
	0 – 1 an	***1 – 14 ani***	***15 – 83 ani***		
Pneumococ	11,4	6,0	22,5	17,97	<0,0001
Meningococ	28,4	31,6	13,6	16,67	0,0002
H. influenzae	8,6	3,0	0,0	20,11	<0,0001
BGN	7,1	0,0	3,0	1,19	0,27
Stafilococi	4,5	1,5	2,6	0,57	0,75
Alţi streptococi	6,8	0,9	2,5	6,69	0,035

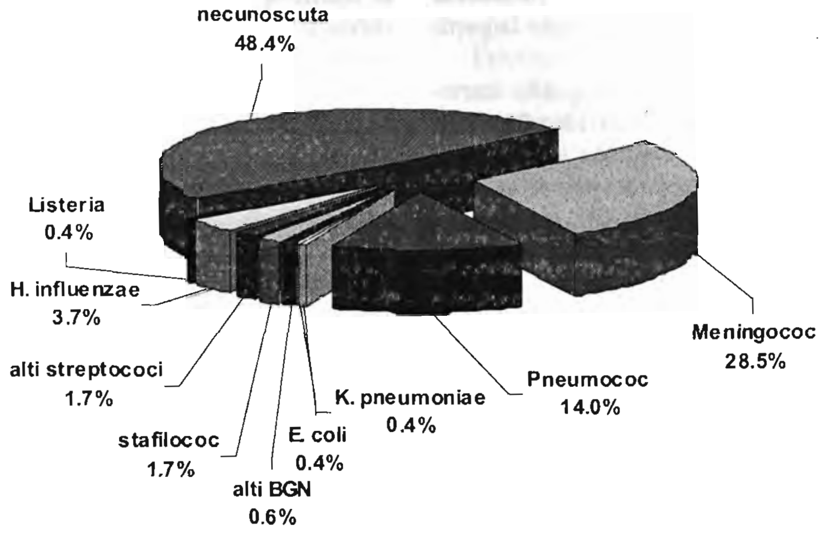


Fig. 3. Etiologia meningitelor bacteriene studiate

TABELUL V

Letalitatea
în funcţie de agentul etiologic

Agent etiologic	**Letalitate (%)**
Pneumococ	20,04
Meningococ	6,49
Alte etiologii	9,92

TABELUL VI

Letalitatea MBC
în funcţie de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	**Letalitate**
0 – 1 an	7,88
1 – 14 ani	8,89
> 14 ani	16,53

tificat în 28,5% din cazuri, urmat de pneumococ - 14% (tab. IV, fig. 3).

Din cele 72 tulpini de meningococ serotipate, 45,8% au fost serotip B, 25% - A şi 29,2% B.

În cazul copilului sub vârsta de un an, cea mai frecventă etiologie a reprezentat-o meningococul - 28,5% din cazuri, urmată de pneumococ - 11,4% şi *Haemophilus influenzae* - 8,6% din cazuri. La copilul de peste un an, predomină, de asemenea, meningococul - 31,6% din cazuri.

La adult, etiologia a fost dominată de pneumococ - 22,5% din cazuri, urmat de meningococ - 13,6% din cazuri.

Tulpinile de pneumococ izolate din LCR-ul bolnavilor studiaţi au fost sensibile la penicilină în 78.8% din cazuri.

Letalitatea globală a meningitelor bacteriene comunitare a fost de 13.1% (CI 95% : 11,67 - 14,58) (tab. V).

Letalitatea meningitei pneumococice (20%) a fost semnificativ mai mare decât a meningitei meningococice sau de altă etiologie (ANOVA F=21,4, p<0,001). Nu au existat diferenţe semnificative între letalitatea în cazul meningitei meningococice şi cea de altă etiologie (exceptând pneumococul).

De asemenea, s-a remarcat că vârsta pacienţilor cu evoluţie nefavorabilă a fost semnificativ mai mare comparativ cu a celor care s-au vindecat (37,8 *vs.* 26,4, t=3,26, p=0,01) (tab. VI).

S-a constatat o diferenţă mare între letalitatea MBC la adult (16,5%) şi cea înregistrată la copil, fără, însă, a putea fi validată statistic (p=0,13).

Dintre alţi factori analizaţi asociaţi cu un risc crescut de deces au fost cu semnificaţie statistică: prezenţa convulsiilor la internare (33,4% *vs.* 16,5%, p=0,02), coma la internare (35,2% *vs.* 11,2%, p=0,014), vârsta peste 60 de ani (28,2% *vs.* 13,1%, p=0,016) (fig. 4).

Letalitatea MBC studiate s-a menţinut relativ constantă în intervalul studiat, neexistând diferenţe semnificative între primii 5 şi ultimii 5 ani studiaţi (12,7% *vs.* 13,5%, t=0,58, p=0,57).

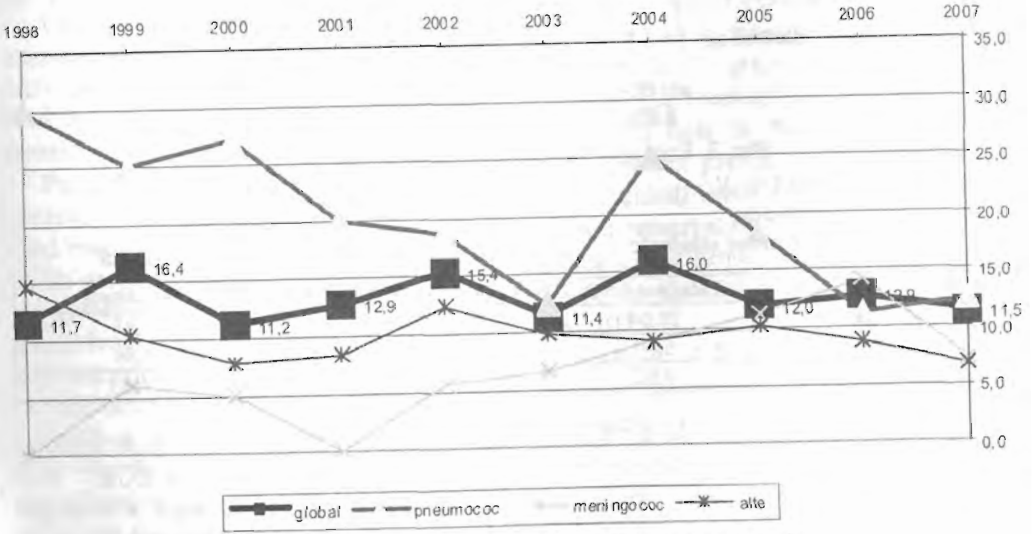


Fig. 4. Evoluţia anuala a letalităţii în funcţie de etiologie

DISCUŢII

În ultimul deceniu (1998-2007) meningitele bacteriene au reprezentat doar 34,5% din totalul infecţiilor SNC tratate în Spitalul Clinic de Boli infecţioase din Iaşi, ceea ce concordă cu datele din literatură, în care virusurile sunt creditate pentru 55-70% din meningitele acute. Într-un studiu recent (1), Nicutari a arătat că 72,9% din cazurile de meningită internate într-un spital de Boli infecţioase din sudul ţării în 2007 au fost de etiologie virală.

Procentul de meningite comunitare, de 80,4% este asemănător cu cel raportat de Hussein, într-un studiu asemănător din Canada (2) sau de Laguna del Estal în Spania (3).

Scăderea incidenţei MBC constatate de alţi autori în SUA şi Europa de vest nu se regăseşte şi în zona noastră (2,4,5).

Au fost incluşi în studiu pacienţi de toate vârstele. Aproape jumătate din internări - 43,5% au fost copii, 18% fiind reprezentate de îmbolnăvirile sugarilor. Pacienţii peste vârsta de 60 de ani au reprezentat 25,9% din adulţi, comparativ cu 37% dintr-un lot asemănător raportat de Weisfelt în Olanda (6).

Predominanţa sexului masculin în lotul analizat (62,1%) a fost semnalată şi de alţi autori (7,8), într-un studiu taiwanez asupra meningitelor cu bacili Gram negativ semnalându-se un raport M : F de 6 : 1 (9).

Factori favorizanţi pentru îmbolnăvire au fost decelaţi în 34,9% din cazuri, mai puţin frecvent decât în literatură (van de Beek - 54% sau Tang - 70%)(5,7). Cel mai adesea a fost vorba despre infecţii din sfera ORL (otită 10,9% şi sinuzită - 7,1%).

Febra a fost cel mai frecvent semn al bolii la internare (91.9%), lipsind doar la un număr redus de pacienţi datorită imunosupresiei (medicamentoase sau comorbidităţi). Sindromul de contractură meningiană la internare a fost pus în evidenţă într-un număr mai redus de cazuri (61,1%) fapt care, totuşi, nu a dus la întârzierea efectuării puncţiei lombare.

Convulsiile au fost mai frecvent întâlnite la copil - 24% (p=0,043); procentul de 15,8 de adulţi cu convulsii obţinut este comparabil cu cel raportat de Tang (14,4%), dar mai mare decât în studiul lui van de Beek (5%).

La internare, 13,1% dintre pacienţi erau comatoşi, riscul fiind mai mare la cei cu o durată a simptomatologie mai mare de 48 ore (p=0.046).

Etiologia a putut fi stabilită în 51,6% din cazuri, mai frecvent decât în studiul lui Nicutari (1) dar mai rar decât la alţi autori (77,6% - Hussein, 62% - Laguna del Estal, 57,7% - Chan) (2,3,10). Acest procent relativ redus ar putea fi explicat prin proporţia mare de pacienţi care la internare primiseră deja tratament antibiotic (29%), lipsa unui diagnostic imunologic (latex aglutinare) constant sau a recoltării de hemoculturi la toţi pacienţii.

Etiologia a fost mai frecvent stabilită la sugari (68,1%) fapt care vine în contradicţie cu rezultatele lui Laguna del Estal în care aceasta a fost semnificativ mai frecvent determinată la vârstnici (3).

Cel mai frecvent microorganism responsabil de MBC a fost meningococul, identificat în 28,5% din cazuri, urmat de pneumococ - 14%, existând variaţii semnificative în funcţie de grupa de vârstă .

Spectrul etiologic al MBC la adult s-a caracterizat prin preponderenţa pneumococului (22,5%) urmat de meningococ (13,6%), aceştia fiind responsabili de 36,1% din totalul cazurilor sau 80,2% din cele cu etiologie cunoscută. Rezultatele sunt concordante cu datele din literatură (2,3,11,12). Bacilii Gram negativ (*E. coli* -1%, *K. pneumoniae* - 1%, alţii - 1%) au fost implicaţi în 3% din cazuri, iar stafilococii în 2,6% din cazuri. Doar un singur caz de meningită cu listeria a fost confirmat bacteriologic, contrar rezultatelor lui Hussein în studiul căruia aceasta a fost pe locul al doilea ca frecvenţă (2).

Nivelul de rezistenţă al pneumococului la penicilină în regiunea Moldovei, de aproximativ 20%, se înscrie în tendinţele naţionale ale ratei de non-sensibilitate a *S. pneumoniae* la antibiotice aşa cum reies ele din raportul EARSS, fiind, însă, mult mai mare decât nivelurile raportate de ţările nordice (<5%) sau de ţări ca Bulgaria, Italia, Malta (<7%) (13).

Letalitatea globală a MBC studiate s-a menţinut relativ constantă în intervalul studiat (13.1%), neexistând diferenţe semnificative între primii 5 şi ultimii 5 ani studiaţi. În diferite studii aceasta variază în funcţie de autor, de la 6,9% la 25% (2,3,5,12,14). În cazul etiologiei pneumococice letalitatea a fost semnificativ crescută - 20,8%, p= 0,007. Alţi factori care au influenţat negativ prognosticul au fost: vârsta peste 60 de ani - 28,2% (p=0,016), prezenţa precoce a convulsiilor - 33,2% (p=0,02) sau a comei la internare - 35,2% (p=0,014).

CONCLUZII

Studiul a 679 de meningite bacteriene comunitare internate în ultimii 10 ani (1998 - 2007) în Spitalul Clinic de Boli infecţioase din Iaşi a condus la următoarele concluzii:

1. Numărul anual de cazuri a avut o uşoară tendinţă la scădere în ultimii ani (fără semnificaţie statistică).
2. Rata documentării bacteriologice a fost relativ redusă, fapt datorat în special tratamentului prealabil cu antibiotice; ca urmare a acestui fapt terapia de primo-intenţie trebuie să se bazeze pe cunoaşterea spectrului etiologic al meningitelor şi pe profilul de rezistenţă al patogenilor din regiunea de est a României.
3. Cel mai frecvent microorganism responsabil de MBC la copil a fost meningococul, urmat de pneumococ; la adult a predominat etiologia pneumococică urmată de cea meningococică.
4. Nivelul crescut al non-sensibilităţii la antibiotice al *S. pneumoniae* în regiunea noastră impune ca terapie de primo-intenţie cefalosporinele de a treia generaţie, urmând ca remanierea ulterioară să ţină cont de rezultatele antibiogramei.
5. Deşi nivelul global al letalităţii s-a menţinut relativ constant, am constatat o tendinţă de scădere a letalităţii în cazul meningitei pneumococice în ultimii trei ani comparativ cu perioada anterioară.
6. Factorii asociaţi cu un risc crescut de deces au fost: etiologia pneumococică, vârsta peste 60 de ani, prezenţa convulsiilor şi a comei la internare.

BIBLIOGRAFIE

1. Nicutari V, Vasile L, Dumitrescu C, Georgescu VC. Studiul cazurilor de meningită acută internate în Spitalul de Boli infecţioase Ploieşti în anul 2007. *Clujul Medical* 2008; vol. LXXXI, suppl: 30-32.
2. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79 (6): 360-368.
3. Laguna del Estal P, Salgado Marqués R, Calabrese Sánchez S, Murillas Angoitti J, Martín Alvarez E, Moya Mir MS. Acute bacterial meningitis in adults: a clinical and developmental analysis of 100 cases. *Ann Med Interna* 1996; 13 (11): 520-526.
4. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-976.
5. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-1859.
6. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *Am Geriatr Soc* 2006; 54 (10): 1500-1507.
7. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *Q J Med* 1999; 92: 719-725.

8. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50: 575-581.
9. Jang TN, Wang FD, Wang LS, Yu KW, Liu CY. Gram-negative bacillary meningitis in adults: a recent six-year experience. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 540-546.
10. Chan YC, Wilder-Smith A, Ong BK, Kumarasinghe G, Wilder-Smith E. Adult community acquired bacterial meningitis in a Singaporean teaching hospital. A seven-year overview (1993-2000). *Singapore Med J* 2002; 43 (12): 632-636.
11. Khwannimit B, Chayakul P, Geater A. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 (4): 886-892.
12. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell, Bennet, Douglas editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2000.
13. *** EARSS Annual Report 2006. Available at http://www.rivm.nl/earss/, April 2008.
14. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults - a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-28.

NOUTĂŢI

EFECTUL SOLUŢIEI DE DIGLUCONAT DE CLORHEXIDINĂ 2% ASUPRA ADEZIUNII RĂŞINILOR COMPOZITE LA DENTINĂ NORMALĂ ŞI AFECTATĂ DE CARIE

Digluconatul de clorhexidină este un antiseptic cu largă utilizare în medicina orală datorită spectrului larg şi efectului retard la nivelul ţesuturilor moi şi dure ale cavitţii orale. Recent indicaţiile sale au fost extinse şi la antiseptizarea spaţiului endodontic şi a plăgii dentinare. Aplicarea sa pe dentină a stârnit totuşi unele controverse legate de posibilitatea interferării şi compromiterii adeziunii dentinei astfel tratate la materilale bazate pe răşini. Acest studiu a evaluat efectul digluconatului de clorhexidină utilizat ca agent de curăţare a plăgii dentinare asupra adeziunii pe termen lung a doi adezivi cu gravare totală, la dentina normală şi dentina afectată. Studiul a cuprins 40 de dinţi umani extraşi ce prezentau leziuni carioase coronare. Pentru a obţine eşantioane cu suprafaţă plană de dentină (normală şi afectată), dinţii au fost preparaţi cu un disc diamantat, sub irigare cu apă. Eşantioanele au fost apoi gravate acid, spălate şi uscate. În grupul de control, dentina a fost rehidrată cu apă distilată, ştearsă fără a fi desicată şi tratată cu un sistem adeziv tri-component (Scotchbond Multi-Purpose), respectiv bi-component (Single Bond 2). În lotul de studiu, dentina a fost rehidratată cu o soluţie de clorhexidină 2% (60 s), ştearsă şi tratată cu aceleaşi sisteme adezive într-un mod similar lotului martor. Deasupra eşantioanelor de dentină au fost aplicate restaurări din răşină compozită. Eşntioanele au fost apoi pregătite pentru testarea la microtensiune a joncţiunii adezive iar testul s-a efectuat imediat sau după 6luni de stocare în salivă artificială. Datele au fost apoi analizate statistic. Rezultatele au demonstrat că aplicarea clorhexidinei nu a afectat imediat adeziunea la dentina normală sau afectată. După 6 luni, la eşantioanele de dentină normală tratate cu clorhexidină, pierderea de adeziune a fost semnificativ mai scăzută, în timp ce pentru dentina afectată, nu s-au înregistrat diferenţe semnificative. Stocare în salivă artificială nu a modificat valorile adeziunii atât la dentina normală cât şi dentina afectată tratată cu gluconat de clorhexidină, în cazul aplicării sistemului adeziv Scotchbond Multi-Purpose. Aceste date susţin ipoteza că tratamentul plăgii dentinare cu gluconat de clorhexidină nu diminuează adeziunea materialului compozit aplicat cu sisteme adezive cu gravaj total, atât la dentina normală cât şi la dentina afectată (Komori PC, Pashley DH, Tjäderhane L et al. Effect of 2% chlorhexidine digluconate on the bond strength to normal versus caries-affected dentin. *Oper Dent* 2009; 34 (2): 157-165).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

SEPSIS-UL CU *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* LA IMUNODEPRIMAŢI

Simona Magdalena Petrache[1], Egidia Miftode[1], A. Vâţă[1],
Cristina Mirela Petrovici[3], Olivia Dorneanu[2], V. Luca[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Boli Infecţioase
2. Disciplina de Microbiologie
3. Spitalul Clinic de Boli Infecţioase " Sf. Parascheva" Iaşi

SEPSIS WITH *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS. (Abstract): The aim of our study was to analyze clinical and biological characteristics of immunocompromised patients with staphylococcal sepsis and to compare with the same data in non-immunocompromised patients. **Material and method**: The diagnosis of sepsis was made based on Bone criteria. MiniAPI system ID 32 STAPH was used for identification and antibiotic susceptibility was assessed by ATB STAPH method and by E-test for oxacillin and vancomycin. **Results**: Among the 147 patients with *Staphylococcus aureus* sepsis - 66.67% had concomitant immunosuppressive conditions (diabetes mellitus, liver diseases, renal failure, corticotherapy, etc). We have found a significant correlation between the immunosuppressed status and MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) involvement (p=0.0018) and also, between this group of patients and treatment failure (p=0.0012). **Conclusion**: Because of the high rate of MRSA involvement in systemic infections in the Eastern region of Romania first intention treatment of patients with staphylococcal infections and conditions of immunosuppression must include antibiotics effective against methicillin-resistant strains. **Key words**: IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS, SEPSIS, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Date recente privind incidenţa infecţiilor invazive cu *Staphylococcus aureus (S. aureus)* arată o creştere a numărului de cazuri faţă de anii precedenţi. Utilizarea la scară largă a antibioticoterapiei, dezvoltarea unor tehnici invazive de diagnostic şi tratament, creşterea speranţei de viaţă şi a imunosenescenţei sunt doar câteva din cauzele responsabile de acest lucru.

S. aureus meticilino-rezistent nu mai poate fi privit ca un germene exclusiv nosocomial. Ne confruntăm la ora actuală cu emergenţa unor tulpini multirezistente provenite din comunitate.

Evoluţia infecţiilor stafilococice localizate către forme severe de sepsis este mai frecventă în rândul pacienţilor cu imunodepresie. Informaţiile privitoare la riscul dezvoltării complicaţiilor infecţioase sistemice la aceşti pacienţi sunt însă puţine şi adesea dificil de interpretat.

Recunoaşterea precoce a cazurilor de sepsis stafilococic cu potenţial sever ar putea contribui la instituirea unor măsuri terapeutice specifice care să vizeze corectarea dezechilibrelor asociate alături de controlul procesului infecţios.

Implementarea la nivel mondial a unor strategii de prevenţie a infecţiilor cu tulpini de *S. aureus* (atât meticilino-rezistente - MRSA cât şi meticilino-sensibile- MSSA) la pacienţii cu predispoziţie (care asociază comorbidităţi) pare a fi obiectivul principal în managementul acestei patologii (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat retrospectiv pe 147 de pacienţi cu sepsis stafilococic, internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada ianuarie 2004-decembrie 2008.

Datele demografice, aspectele clinice, epidemiologice, de diagnostic şi tratament au fost analizate comparativ pentru cei care au asociat imunodepresie (98 de cazuri-66,67%) şi cei fără imunodepresie (49 de cazuri-33,33%) în scopul identificării unor particularităţi cu rol predictiv.

Diagnosticul de sepsis a fost stabilit pe baza criteriilor Bone (cel puţin două din următoarele condiţii): febră şi frisoane (>38°C) sau hipotermie (<36°C), tahicardie (>90/min), polipnee cu hiperventilaţie (>20/min) sau $PCO_2<32$ mmHg, leucocitoză (>12.000/mm^3) sau leucopenie (<4.000/mm^3) cu forme tinere >10% în circulaţia periferică. Pentru identificarea tulpinilor de *S. aureus* în diferite produse biologice sau patologice s-au utilizat metode uzuale şi metoda automată în sistem miniApi pe galerii ID32 STAPH (bioMerieux, Franţa). Testarea sensibilităţii la antibiotice s-a realizat prin metoda difuzimetrică şi prin metoda E-test folosind galeriile ATB STAPH (bioMerieux, Franţa). Au fost eliminate duplicatele.

Analiza statistică a datelor obţinute s-a efectuat cu ajutorul programului EPIINFO 2005. Pentru comparaţii s-a utilizat testul χ^2, fiind considerate semnificative valori ale lui $p=0,05$.

REZULTATE

Analizând datele demografice ale pacienţilor cu sepsis stafilococic cuprinşi în studiu am constatat că afecţiunea a predominat la sexul masculin (52,38%) şi la cei din mediu urban (54,42%). Vârsta medie înregistrată a fost de 47.56 ani, cu o abatere standard de 22.34, un minim de 16 ani şi un maxim de 93 de ani. Grupele de vârstă mai frecvent afectate au fost 16-45 de ani (31,29%) şi >65 de ani (41,49%).

Procentul mare de pacienţi care au asociat comorbidităţi (66,67%) a permis o analiză diferenţiată a cazuisticii în funcţie de prezenţa sau absenţa bolilor subjacente.

În lotul investigat proporţia infecţiilor comunitare a fost uşor crescută pe parcursul întregii perioade studiate comparativ cu cea a infecţiilor nosocomiale (56,46% vs. 43,54%). Nu am constatat existenţa unei dependenţe direct proporţionale între prezenţa infecţiilor nosocomiale sau comunitare şi asocierea sau nu a imunodepresiei ($\chi^2=1,00$, $p=0,3174$).

În ceea ce priveşte tipul de tulpini de *S. aureus* implicate, pacienţii imunodeprimaţi au prezentat *infecţii cu* MRSA *într-o proporţie* semnificativ mai mare decât cei non-imunodeprimaţi, la care au predominat infecţiile cu MSSA ($\chi^2=9,72$, $p=0,0018$).

Peste jumătate dintre pacienţii diagnosticaţi cu sepsis stafilococic au primit anterior internării (<6 luni) tratament cu antibiotice (51,02%) şi peste a treime au necesitat îngrijiri medicale asistate (34,69%). Nu am constatat diferenţe semnificative statistic între proporţia celor trataţi sau spitalizaţi în prealabil şi prezenţa sau nu de comorbidităţi.

Tratamentul de primo intenţie a fost adecvat în 72,10% din cazuri. Analizând lotul din punct de vedere al pacienţilor care au necesitat remaniere terapeutică după obţinerea rezultatului la antibiogramă am observat că cei imunodeprimaţi au primit terapie inadecvată cu o frecvenţă semnificativ mai mare comparativ cu cei nonimunodeprimaţi, fapt datorat rezistenţelor multiple ale tulpinilor de *S. aureus* izolate ($\chi^2=4.06$, $p=0.0438$) (tab. I).

În 76,87% din cazuri evoluţia a fost favorabilă, durata medie de internare fiind de 26.46 zile. S-au înregistrat 25 de decese (17%), în special la grupa de vârstă >65 de ani (56%). Am constatat existenţa unei

TABELUL I

Particularităţi clinice ale sepsis-ului stafilococic la cei cu şi fără imunodepresie

Date clinice	Sepsis stafilococic la imunodeprimaţi (n=98)		Sepsis stafilococic la nonimunodeprimaţi (n= 49)		p
	Nr	%	Nr	%	
Infecţie comunitară	52	53.06	31	63.26	0.3174
Infecţie nosocomială	46	46.94	18	36.73	
MRSA	52	53.06	12	24.48	0.0018
MSSA	46	46.94	37	75.51	
Cu spitalizări anterioare	37	37.75	14	28.57	0.3581
Fără spitalizări anterioare	61	62.24	35	71.42	
Cu antibioterapie prealabilă	49	50	26	53.06	0.86
Fără antibioterapie prealabilă	49	50	26	46.09	
Terapie iniţială adecvată	65	66.32	41	83.67	0.0438
Terapie iniţială inadecvată	33	33.67	8	16.32	
Evoluţie favorabilă (vindecat/ ameliorat)	67	68.36	46	93.87	0.0012
Evol nefavorabilă (agravat/ deces)	31	31.63	3	6.12	

dependenţe direct proporţionale între numărul celor care au asociat imunodepresie şi a celor cu evoluţie nefavorabilă (χ^2= 10.56, p=0,0012).

Dintre afecţiunile cronice mai frecvent întâlnite la bolnavii cu sepsis stafilococic menţionăm: diabet zaharat (32,65%), hepatopatii cronice (34,69%), insuficienţă renală +/-hemodializă (20,40%), boală pulmonară cronică obstructivă (19,38%), afecţiuni neurologice (15,30%), neoplazii (7,14%). De asemenea amintim că un număr semnificativ de pacienţi urmau tratament cu corticosteroizi în momentul internării în clinică (16,32%) (fig. 1).

Etiologia sepsis-ului a fost documentată microbiologic prin izolarea tulpinilor de *S. aureus* în diferite produse biologice sau patologice (hemocultură, lichid cefalorahidian, puroi, urină).

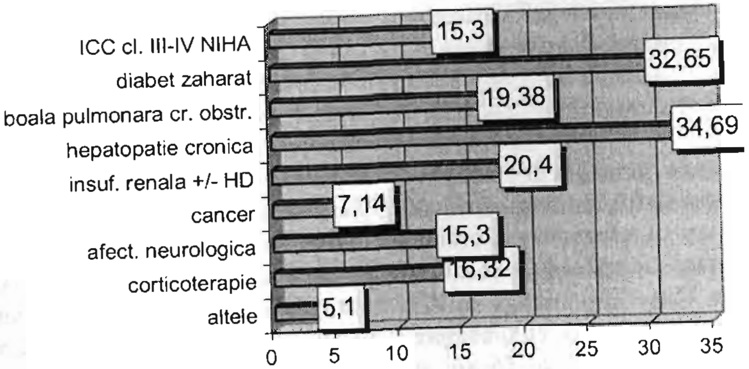


Fig. 1. Comorbidităţi asociate la pacienţii cu sepsis stafilococic

În 50,34% din cazuri au fost obţinute hemoculturi pozitive. La un număr crescut de pacienţi au fost izolate tulpini din colecţii cutanate şi de părţi moi (8,84%), cel mai probabil în legătură cu poarta de intrare. Nu am putut stabili însă o dependenţa direct proporţională între asocierea sau nu de comorbidităţi şi locul de izolare al tulpinilor infectante (χ^2=4.72, p=0,5804).

Analizând lotul din punct de vedere al determinărilor septice secundare am constatat că cei mai mulţi dintre pacienţi au prezentat afectare pleuropulmonară (38,77%), urmată de cea cutanată şi de părţi moi (18,36%), meningiană (12,92%), osteoarticulară (12,24%) şi cardiacă (6,80%).

În 43 de cazuri (29,20%) nu s-au identificat determinări septice secundare. Acestea au fost, în general, persoane tinere (cu vârsta cuprinsă între 16-45 de ani - 55,81%), fără comorbidităţi şi care s-au internat în prima săptămână de la debutul bolii.

Evoluţia a fost mai severă cu şoc (21,42%) şi disfuncţii organice multiple (69,38%) la bolnavii cu imunodepresie. Am observat existenţa unei legături semnificativ statistice între statusul imun deficitar şi proporţia celor care au dezvoltat şoc în evoluţie (χ^2=4.54, p=0,0332).

Rata de supravieţuire în cazul pacienţilor imunodeprimaţi a fost de 75,51%. Cele mai multe decese s-au inregistrat la cei cu vârste > 65 de ani (54,16%).

DISCUŢII

Datele din literatura de specialitate privind factorii de risc şi opţiunile de management în cazul infecţiilor sistemice stafilococice la pacienţii cu predispoziţie sunt limitate şi adeseori contradictorii.

Vom aborda pentru discuţii o parte din patologia cronică întâlnită la pacienţii cu sepsis stafilococic luaţi în studiu şi unele determinări secundare particulare.

Dintre comorbidităţile frecvent implicate, diabetul zaharat se situează pe primele locuri (32,65%). În literatura de specialitate a fost recunoscut ca boală subjacentă la 8-36% dintre pacienţii cu bacteriemie stafilococică, dar studii specifice comparative cu pacienţii nondiabetici nu au fost efectuate. Pacienţii diabetici internaţi pentru complicaţii cronice, având o durată de evoluţie a bolii îndelungată, sunt mult mai susceptibili la infecţii, cel mai adesea cutanate (2,3).

În studiul nostru în 75% din cazuri pacienţii prezentau asociat diabetului zaharat şi alte afecţiuni cronice, condiţii recunoscute ca factori favorizanţi pentru scăderea imunităţii şi creşterea suplimentară a riscului pentru infecţii. Cazurile de sepsis stafilococic au fost precedate cel mai frecvent de infecţii cutanate, osteomielită cronică, artrită septică, epidurită.

Sepsis-ul sever asociat cu diabetul zaharat constituie o cauză de morbiditate şi mortalitate ridicată. Studiile efectuate pe pacienţi cu cetoacidoză diabetică spitalizaţi în unităţile de terapie intensivă arată că din totalul episoadelor de cetoacidoză, 28% sunt cauzate de infecţii, mortalitatea înregistrată în cazul implicării etiologiei bacteriene fiind de 43%. Deşi este ştiut că pacienţii diabetici cu control metabolic deficitar prezintă o susceptibilitate crescută la infecţii, studiile menţionate mai sus indică faptul că, în multe cazuri, controlul metabolic scăzut poate fi mai degrabă rezultatul infecţiei decât cauza (4,5).

În lotul urmărit majoritatea cazurilor de sepsis stafilococic au survenit la diabeticii trataţi cu insulină (68,75%). Infecţia manifestată ca sepsis sever (6 cazuri) şi şoc septic (3 cazuri) a fost evenimentul declanşator al instalării dezechilibrului metabolic glucidic. Mortalitatea în rândul bolnavilor de diabet a fost de 28,12%, cel mai frecvent la grupa de vârstă >65 de ani (55,55%).

Antibioticele ar putea fi a doua grupă de medicamente, după insulină, responsabile de creşterea duratei de viaţă a unui pacient diabetic. Cu toate acestea, infecţia nu va putea fi eliminată acum sau în viitor fiind o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu diabet.

Infecţiile bacteriene reprezintă a doua cauză de deces a pacienţilor hemodializaţi, după bolile cardiovasculare. Anomaliile imunologice la această categorie de pacienţi sunt complexe fiind prezente atât la nivelul imunităţii nespecifice cât şi specifice. Incidenţa crescută a infecţiilor stafilococice cu potenţial septicemic s-a corelat cel mai frecvent cu vârsta, scorul de comorbidităţi, cu nivelul scăzut al albuminei serice şi prezenţa abordului vascular temporar. Rata de portaj a *S. aureus* în populaţia generală este de 25%, în timp ce la persoanele hemodializate poate atinge valori de până la 75% (6,7,8).

Din cei 20 de pacienţi cu insuficienţă renală cronică incluşi în studiul nostru 30% erau hemodializaţi. Vârsta afectată cu preponderenţă a fost 46-65 de ani (45%).

În cazul unei infecţii respiratorii rapid progresive ce evoluează cu sindrom de detresă respiratorie acută trebuie suspectată implicarea unei tulpini de *S. aureus* meticilino-rezistente producătoare de leucocidină Panton-Valentine (PVL). La această categorie de pacienţi rata mortalităţii poate ajunge până la 75%.

Dintre infecţiile asociate îngrijirilor medicale cea mai frecventă este pneumonia. În Franţa *S. aureus* a fost izolat la 27% dintre pacienţii cu HAP (pneumonie asociată îngrijirilor medicale) în cadrul studiului Eola. Riscul dezvoltării unei patologii respiratorii la cei intubaţi orotraheal este cu atât mai mare cu cât aceştia asociază comorbidităţi (9,10).

În studiul nostru 19 pacienţi au avut boală cronică pulmonară obstructivă în antecedente şi 25,17% au dezvoltat insuficienţă respiratorie. Afectarea secundară a predominat la grupele de vârstă 16-45 de ani (28,07%) şi >65 de ani (45,61%). Nu am stabilit o legătură semnificativ statistică între statusul imun şi gradul de instalare a unei insuficienţe respiratorii ($\chi^2=2,39$, $p=0,1222$).

Spondilodiscita acută nonspecifică afectează în special populaţia vârstnică sau pacienţii cu factori de risc cunoscuţi (afecţiuni osteoarticulare, boli sistemice, stări de imunodepresie). Deoarece majoritatea condiţiilor predispozante implică invazia florei cutanate, *S. aureus* cauzează aproape 2/3 din cazuri. Studiile europene apreciază că 20-40% din tulpinile implicate sunt meticilino-rezistente sau multidrog-rezistente. La pacienţii cu dispozitive spinale sau vasculare implantate abcesele apar la câteva săptămâni de la intervenţie. Infecţiile vertebrale cu piogeni pot evolua cu simptome clinice localizate sau manifestări sistemice sugestive pentru sepsis (11).

Spondilodiscita a fost diagnosticată în studiul prezent în patru cazuri, în cadrul sepsisului sever cu disfuncţie organică multiplă. Bolnavii au avut vârste cuprinse între 46-65 de ani, localizarea a fost în trei cazuri dorsală şi în unul lombară. Evoluţia a fost favorabilă sub tratament antistafilococic.

CONCLUZII

1. Din totalul cazurilor de sepsis cu *S. aureus* internate în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi 2/3 au asociat condiţii de imunodepresie.

2. *S. aureus* meticilino-rezistent (MRSA) a fost mai frecvent izolat de la pacienţii imunodeprimaţi, în timp ce la cei nonimunodeprimaţi au predominat tulpinile sensibile la betalactamine. În consecinţă, terapia a fost inadecvată într-o proporţie semnificativă în primul lot comparativ cu cel de-al doilea.

3. Evoluţia a fost mai severă, cu şoc şi disfuncţie organică multiplă în cazul pacienţilor cu imunodepresii comparativ cu cei nonimunodeprimaţi.

4. Terapia de primo-intenţie a infecţiilor stafilococice la pacienţii imunodeprimaţi trebuie să includă antibiotice active pe tulpinile meticilino-rezistente.

BIBLIOGRAFIE

1. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1699-1713.
2. Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Liege* 2005 ; 60 (5-6) : 541-544.
3. Muller LM, Gorter KJ, Hak E et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 (3) : 281-288.
4. Pozzilli P, Leslie RDG. Infections and diabetes : mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994 ; 11 (10) : 935-941.
5. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Infectious Diseases Society of America. *Plast Reconstr Surg* 2006 ; 117 (7 Suppl) : 212S-238S.
6. Boelaert JR, Van Landuyt HW, De Baere YA et al. *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients : pathophysiology and use of nasal mupirocin for prevention. *J Chemother* 1995 ; 7 (suppl 3) : 49-53.
7. Albers FJ. Clinical considerations in hemodialysis access infection. *Advances In Renal Replacement Therapy* 1996 ; 3 (3) : 208-217.
8. Vas SI. Infections related to prosthetic materials in patients on chronic dialysis. *Clin Microb Inf* 2002 ; 8 (11) : 705-708.
9. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 867-903.
10. Montravers P, Veber B, Auboyer C et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients : results of the Eole study. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 368-375.
11. Priest DH, Peacock JE. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in the adult : clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005 ; 98 (9) : 854-862.

NOUTĂŢI

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR ŞI ROLUL ACESTORA ÎN PROGRESIA MALADIEI ALZHEIMER

Boala Alzheimer sau demenţa tip Alzheimer (DTA) se agravează lent, sub influenţa mai multor factori de risc. Un studiu de cohortă longitudinal, desfăşurat în SUA, (Washington Heights/Inwood Columbia Aging Project), a evaluat 165 de pacienţi a căror supravieţuire medie a fost de 3,5 ani (ajungând până la 10,2 ani în câteva cazuri), au dezvoltat o DTA, vârsta medie în momentul diagnosticului fiind de 83 de ani. La aceşti subiecţi au fost evaluate performanţele cognitive cu ajutorul unui scor compozit ce a fost integrat în modele predictive ţinându-se cont de vârstă, etnie şi numărul de ani de studiu. Pe această bază s-a stabilit că atât hipercolesterolemia (colesterolul total – CT, şi fracţiunea LDL – LDL-C), cât şi/sau antecedentele de diabet s-au asociat cu o accelerare a declinului cognitiv. Fiecare creştere cu 10 U a CT sau LDL-C s-a asociat cu o diminuare anuală a scorului cognitiv de 0,10 ($p<0,001$ pentru CT şi $p=0,001$ pentru LDL-C şi de $p=0,05$ pentru diabet). Nivelul HDL-C şi al trigliceridelor nu a avut nici un impact asupra nivelelor declinului cognitiv la pacienţii luaţi în studiu. Prezenţa, în antecedente, a unei cardiopatii sau a unui AVC, a fost asociată cu declinul cognitiv doar în cazul purtătorilor de gene codante pentru apolipoproteina E-4. Un model generalizant, bazat pe o ecuaţie globală, a luat în calcul HDL-C, LDL-C şi antecedentele de diabet. Analiza efectuată pe această bază a demonstrat că doar nivelele ridicate ale LDL-C se asociază cu un declin rapid al performanţelor cognitive, independent de orice alte variabile. (Helzner EP et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 343-348).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

CORELAŢII ÎNTRE NIVELUL REZISTENŢEI BACTERIENE ŞI RATA DE SUCCES CLINIC ÎN TERAPIA INFECŢIILOR DE TRACT RESPIRATOR COMUNITARE

Ana-Maria Slănină[1], **Olguţa Filip**[2], **Doina Felea**[1], **Adriana Cosmescu**[1], **Antoneta Petroaie**[1], **Liliana Barbacariu**[1], **Otilia Novac**[1], **Mihaela Manole**[1], **Silvia Mătăsaru**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina Medicina Familiei
2. Spitalul Clinic De Boli Infecţioase "Sf. Parascheva" Iaşi

CORRELATIONS BETWEEN THE LEVEL OF BACTERIAL RESISTANCE AND THE RATE OF CLINICAL EFFICIENCY IN THE THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED RESPIRATORY TRACT INFECTIONS (Abstract): The aim of the study is to evaluate the efficiency of the first-line antibiotic treatment of the community-acquired respiratory tract infections in a population of young adults from an urban setting and to establish the pattern of antibiotic resistance of the germs involved. The bacteria most frequently identified have been: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, atypical agents also being suspected. Antibiotic treatment has been chosen accordingly to the recent guidelines, total clinical remission rate being of 91.08%, despite the increasing resistance for the commonly used antibiotics; a close monitoring of the phenomenon is mandatory. **Key words**: COMMUNITY-ACQUIRED RESPIRATORY INFECTIONS, ANTIBIOTIC TREATMENT, ANTIBIOTIC RESISTANCE

Obiectivul studiului este identificarea rezistenţei la antibiotice pentru germenii implicaţi în etiologia infecţiilor de tract respirator (ITR) comunitare, la nivelul unui lot de adolescenţi şi adulţi tineri din zona urbană Iaşi, precum şi evaluarea ratei de succes clinic al tratamentului antibiotic de primă intenţie aplicat conform ghidurilor recente de terapie antimicrobiană.

Utilizarea defectuoasă a antibioticelor poate fi considerata o boală socială.

"Antibioticele pot fi văzute ca un drog social. Dacă cineva abuzează sau utilizează incorect un drog antihipertensiv este afectat doar pacientul care este tratat. Dacă cineva utilizează insuficient sau în exces un antibiotic, emergenţa bacteriei rezistente afectează nu numai pacientul care este tratat dar şi alţi indivizi în contact cu pacientul" (1).

Mecanismele prin care bacteria devine rezistentă (tab. I) la acţiunea antibioticelor sunt (2):

1. Scăderea permeabilităţii învelişului bacterian pentru un anumit antibiotic;
2. Modificarea situsului ţintă al antibioticului;
3. Modificarea metabolismului bacterian;
4. Inactivarea enzimatică a antibioticului;
5. Activarea unor pompe de eflux ce elimină antibioticul din celula bacteriană.

Alegerea antibioticului de primă intenţie în practica de ambulator se face în funcţie de: farmacocinetica antibioticului (3), efectul post-antibiotic (PAE) (4,5), efecte suplimentare efectului antibiotic, efectul dependent de timpul peste CMI sau de concentraţia plasmatică maximă.

TABELUL I

Relaţia existentă între antibioterapie şi dezvoltarea rezistenţei bacteriene

Motive posibile ale dezvoltării rezistenţei bacteriene	**Cum promovează antibioticele rezistenţa bacteriană**
Mutaţii genetice Utilizare inadecvată a antibioticelor / automedicaţia ADN transferat de la o celulă la alta prin plasmide Utilizarea antibioticelor la animale, plante, ferme, agenţi casnici Doze scăzute, durată excesivă de tratament Călătoriile Eliberarea fără reţetă a antibioticelor	Selecţia de organisme rezistente Eliminarea florei normale Colonizare cu germeni non-comensali Contact interpersonal Extindere în mediu Răspândire globală

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost studiaţi 240 pacienţi din mediul urban (între 10 şi 30 de ani), prezentându-se la medic pentru ITR bacteriene comunitare în perioada ian. 2005 - aug. 2007. Alegerea antibioticului s-a făcut în funcţie de: etiologia probabilă, datele privind rezistenţa, gradul de severitate, recomandările ghidurilor terapeutice. Evaluarea pacienţilor s-a făcut prin examenul clinic al aparatului respirator, examen radiologic (radiografie toracică, radiografia sinusurilor), investigaţii hematologice şi biochimice: hemoleucogramă, VSH, PCR, Fb, ASLO, dozări serice pentru evaluarea comorbidităţilor (uree, creatinină). Datele microbiologice (55 probe recoltate - spută, exudat faringian sau nazal), au fost procesate în 5 laboratoare ambulatorii urbane şi în cadrul laboratorului Spitalului Clinic de Boli Infecţioase, prin microscopie directă, culturi pe medii specifice şi antibiogramă, determinându-se spectrul etiologic şi profilul de sensibilitate la diferite antibiotice. Rezultatele au fost comparate cu un lot de 85 de pacienţi cu afecţiuni asociate, internaţi în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecţioase.

TABELUL II

Recomandările ghidurilor americane şi europene privind tratamentul ITR comunitare (adulţi)

INFECŢII DE TRACT RESPIRATOR INFERIOR	**INFECŢII DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR**
PACIENT CU INFECŢIE NECOMPLICATĂ: Macrolidă nouă (Claritromicina) – vârstă sub 40 ani sau vârstă peste 40 ani cu suspiciune de pneumonie atipică sau Doxiciclină Amoxicilină doze mari (+ ac. clavulanic) sau Cefalosporină gen. II (Cefuroxim axetil) - vârstă peste 40 ani, tablou clinic sugestiv pentru pneumonie lobară	**PACIENT CU INFECŢIE NECOMPLICATĂ:** Amoxicilină în doză mare (3-4 g pe zi) sau Penicilină orală în cazul infecţiei cu SBH
PACIENT CU FACTORI DE RISC SAU ANTIBIOTERAPIE RECENTĂ: Asociere beta-lactamină + macrolidă nouă, sau Fluorochinolonă respiratorie	**PACIENT CU FACTORI DE RISC SAU ANTIBIOTERAPIE RECENTĂ:** Amoxicilină în doză mare (3-4 g pe zi) + ac. clavulanic sau Cefalosporină gen. II (Cefuroxim axetil) sau Macrolidă nouă (Claritromicina) – ponderea germenilor atipici este mai redusă în spectrul etiologic Cefalosporine gen. III (cazuri severe) Clindamicină (infecţii cu anaerobi)

TABELUL III

Scorul CRB-65 (derivat din CURB-65)

CRB-65 – Elemente clinice	Pct	Scor CRB-65	Riscul de deces	
Confuzie	1	0	0,9%	Risc foarte scăzut de deces De obicei nu necesită spitalizare
Frecvenţa respiratorie ? 30/min	1	1	5,2%	Risc de deces; A se considera spitalizarea
TA sistolica ≤ 90 mm Hg sau TA diastolică ≤ 60 mm Hg	1	2	12%	Risc crescut de deces Spitalizare urgentă
Vârsta ≥ 65 de ani	1	3 sau 4	31,2%	

Severitatea pneumoniei comunitare s-a evaluat prin scorul de gravitate CRB-65, derivat din CURB-65.

Având în vedere vârsta medie redusă, nici unul dintre pacienţii diagnosticaţi cu pneumonie comunitară nu a întrunit scoruri mai mari de 1 şi nu a necesitat spitalizare. Au fost utilizate următoarele antibiotice: claritromicină, amoxicilină (în doză mare), amoxicilină - clavulanat (combinaţia standard sau cu amoxicilină în doză mare), penicilină oral (în amigdalita pultacee), cefalosporine gen. II, moxifloxacină, oxacilină (numai în infecţii confirmate cu *S. aureus*), în dozele şi durata de tratament recomandată în ghidurile de antibioterapie. Ca linia a doua de tratament (persistenţa simptomatologiei la 48 de ore) sau ca linia I în cazurile prezentând comorbidităţi, antibioterapie recentă, factori de risc asociaţi, s-au utilizat: asociere beta-lactam + macrolid nou (amoxicilină - clavulanat + claritromicină), amoxicilină în doză mare - clavulanat, fluorochinolonă respiratorie (moxifloxacină).

S-a urmărit evoluţia clinică (dispariţia febrei, a simptomelor şi semnelor respiratorii - tuse, dispnee, ascultaţie pulmonară, fenomene asociate, stare generală) precum şi a unor markeri de laborator.

REZULTATE

Cei 240 de pacienţi incluşi în studiu au o medie de vârstă de 20,83 ani, sex feminin 154 cazuri (66,9%), sex masculin 86 cazuri (29,55%).

Patologia respiratorie infecţioasă a fost reprezentată de bronşită 54 cazuri (17,18%), pneumonie lobară 18 cazuri (6,18%), pneumonie interstiţială 41 cazuri (13,05%), amigdalită pultacee 83 cazuri (27,83%), amigdalită recurentă 21 cazuri (7,21%), otită medie 7 cazuri (2,40%), sinuzită acută 19 cazuri (6,52%), sinuzită cronică 4 cazuri (1,37%). Au fost identificate următoarele tulpini: *S. pneumoniae* (12), *H. Influenzae* (14), *M. catarrhalis* (10), *S. beta-hemolitic* (10), *S. Aureus* (9).

Tulpinile de *H. influenzae* au fost sensibile în proporţie de 25% la Penicilină, 40% la Cotrimoxazol, 42% la Ampicilină, 66% la Amoxicilină, 75% la Claritromicină, 100% la Amoxicilină - clavulanat, Ampicilină - sulbactam, Cefalosporine (distribuţia prezentată în fig. 1).

Tulpinile de *S. pneumoniae*, au fost sensibile în proporţie de 80% la Penicilină, 50% la Cotrimoxazol, 50% la Cefaclor, 80% la Ampicilină, 83% la Claritromicină, 100% la Amoxicilină - clavulanat, Ampicilină - sulbactam, Cefuroxim axetil, Cefalosporine gen. III (distribuţia prezentată în fig. 2).

Tulpinile de *M catharralis*, au fost sensibile în proporţie de 50% la Cotrimoxazol, 66% la cefalosporine gen. I, 66% la Amoxicilină, 25% la Eritromicină, 85% la Claritromicină, 66-88% la chinolone, 100% la Amoxicilină - clavulanat, Cefuroxim axetil, Cefalosporine gen. III (distribuţia prezentată în fig. 3).

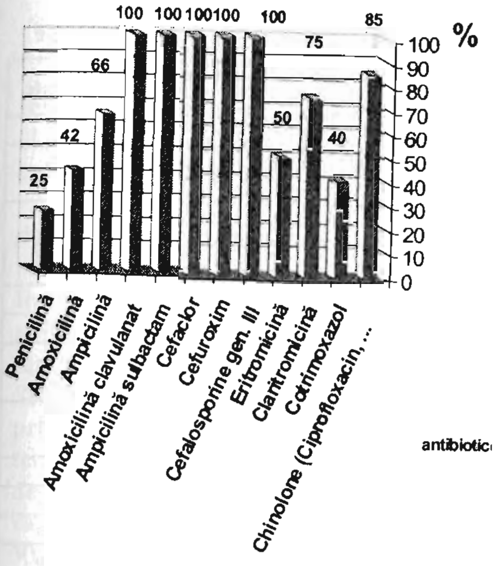


Fig. 1. Sensibilitatea la antibiotice a *H. influenzae*

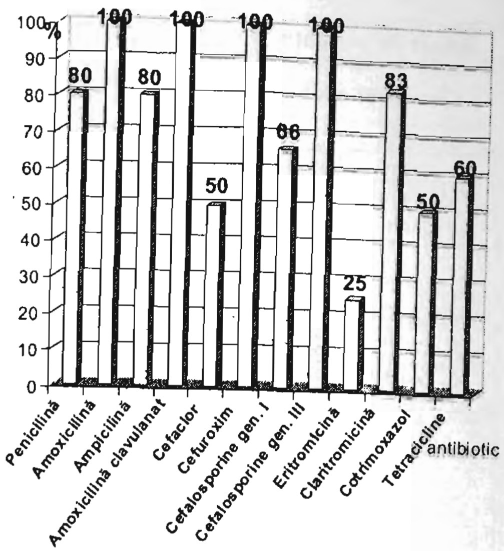


Fig. 2. Sensibilitatea la antibiotice a *S. pneumoniae*

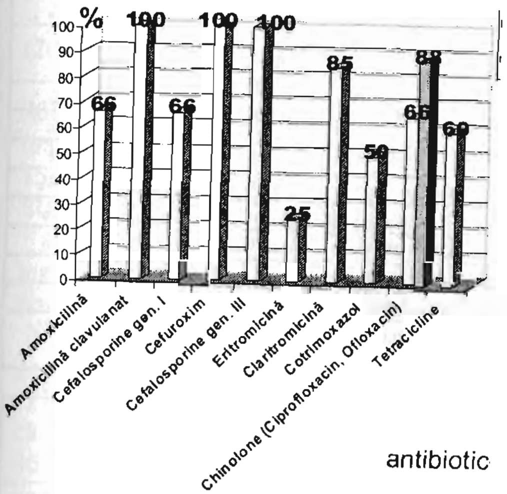


Fig. 3. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *M. catharralis*

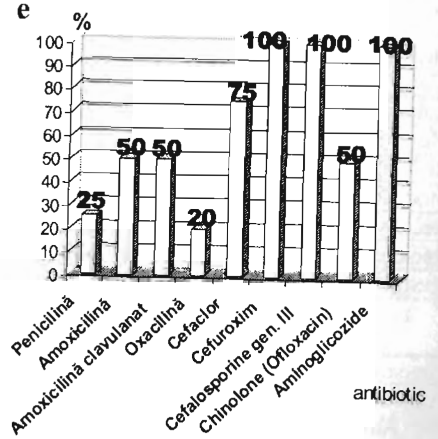


Fig. 4. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus*

Tulpinile de *S. aureus*, au fost sensibile în proporţie de 20% la Oxacilină, 25% la Penicilină, 50% la Amoxicilină, 75% la Cefaclor, 50% la chinolone, 100% la Cefuroxim axetil, Cefalosporine gen. III şi aminoglicozide (distribuţia prezentată în fig. 4).

De asemenea, în funcţie de parametrii clinici şi de laborator s-a evaluat procentul de rezoluţie clinică, acesta fiind per total de 91,08%. La 3,43% din cazuri s-a înregistrat recidivă precoce, la 3,78% recidivă tardivă, iar în 1,71% din cazuri au fost necesare modificări de schemă terapeutică (tab. IV).

TABELUL IV

Ratele de rezoluţie clinică şi antibioticele cele mai frecvent utilizate în funcţie de patologie

Tratament antibiotic	Nr. cazuri	Procente	Tratament antibiotic	Nr. cazuri	Procente
1. Bronşită	N = 54		**5. Sinuzită cronică**	N = 3	
Amoxiclină - clavulanat	18	28%	Amoxiclină - clavulanat	1	33%
Amoxicilină	15	23%			
Claritromicină	15	23%	Amoxiclină – clavulanat (cu Amoxicilină în doză mare)	2	66%
Rezoluție clinică	48	91,3%	**6. Otită**	N = 5	
Modificarea tratamentului	1	1,8%	Amoxiclină	2	40%
Recidivă precoce	3	5%	Amoxiclină - clavulanat	1	20%
Recidivă tardivă	2	3,7%	Ampicilină - sulbactam	1	20%
2. Pneumonie acută bacteriană	N = 18		Claritromicină	1	20%
Amoxiclină - clavulanat	10	55,5%	**7. Amigdalită pultacee**	N = 78	
Cefuroxim	2	11,1%	Amoxiclină - clavulanat	26	31%
Moxifloxacină	1	5, 5%	Cefuroxim axetil	18	21%
Rezoluție clinică	16	88,8%	Penicilina V	17	20%
Modificarea tratamentului	1	5,5%	Rezoluție clinică	73	93,7%
Recidivă precoce	1	5,5%	Modificarea tratamentului	1	1,2%
Recidivă tardivă	1	5,5%	Recidivă precoce	2	2,5%
3. Pneumonie interstițială	N = 41		**8. Amigdalită pultacee**	N = 78	
Claritromicină	34	70%	Amoxiclină - clavulanat	26	31%
Amoxiclină - clavulanat	3	6%	Cefuroxim axetil	18	21%
Moxifloxacină	1	2%	Penicilina V	17	20%
Rezoluție clinică	36	90%	Rezoluție clinică	73	93,7%
Modificarea tratamentului	2	4%	Modificarea tratamentului	1	1,2%
Recidivă precoce	3	6%	Recidivă precoce	2	2,5%
Recidivă tardivă	2	4%	Recidivă tardivă	3	3,8%
4. Sinuzită	N = 15		**5. Amigdalită recurentă**	N = 20	
Tratament antibiotic	Nr. cazuri	Procente	Amoxiclină - clavulanat	7	31,8%
Amoxiclină - clavulanat	7	43%	Penicilina V	5	22,7%
Amoxiclină – clavulanat (cu Amoxicilină în doză mare)	2	12,5%	Cefuroxim axetil	2	9%
Cefuroxim axetil	2	12,5%	Rezoluție clinică	19	90%
Moxifloxacină	4	32%	Modificarea tratamentului	1	5%
Recidivă tardivă	2	13,3%	Recidivă precoce	1	5%
			Recidivă tardivă	1	5%

În cadrul lotului de 85 de pacienţi cu vârste între 10 şi 30 de ani, cu afecţiuni asociate (imunodepresie, HIV), internaţi în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecţioase, pentru ITR bacteriene comunitare s-au identificat: *S. pneumoniae* (15), *H. influenzae* (17), *M. catarrhalis* (16), *S. aureus* (3), *K. pneumoniae* (7), *E. coli* (5), *BGN* (11), *Ps. aeruginosa* (5); tulpinile sensibile la diferite antibiotice reprezentând 68,25% din totalul tulpinilor testate, frecvenţa suşelor multirezistente fiind crescută.

DISCUŢII

În etiologia infecţiilor bacteriene de tract respirator sunt incriminaţi câţiva germeni, al căror profil de rezistenţă la antibiotice evoluează constant:

Streptococcus pneumoniae - responsabil de majoritatea ITR bacteriene (60% din pneumoniile comunitare, 30-40% dintre infecţiile sferei ORL). *SPMR (S. pneumoniae multirezistent)*: În 1967 - este izolată prima tulpină rezistentă la Penicilină, în Sidney, Australia; în 1977 - este raportată prima infecţie invazivă cu Pneumococ rezistent în Africa de Sud (8). Pe glob, procentul de rezistenţă a Pneumococ-ului la Penicilină variază, fiind de 25% - 50,4% în SUA şi de 30-50% în Spania, Franţa, ajungând la 70% în Ungaria (9). Rezistenţa la macrolide a crescut de la 16,5% (1997) la 24,6% (2000) - proiectul Alexander (10), fiind de 27% (2002) în studiul PROTEKT.

Haemophilus influenzae - responsabil de 30% din totalul ITR; tulpinile producătoare de beta-lactamaze sunt în creştere - 15,1% 1996, 30% în prezent (11)(41% în SUA).

Moraxella cattharalis - 10% din etiologia ITR comunitare, beta-lactamazo pozitiv - 90% din suşe.

Mycoplasma pneumoniae - primul patogen atipic identificat ca agent etiologic în ITR inferior comunitare. Frecvenţa implicării sale a crescut în ultimii ani la peste 30% din etiologia ITR, în special la tineri, vorbindu-se de o adevărată „invazie a atipicilor". Uneori etiologia este mixtă, coexistând bacterii „uzuale" şi germeni „atipici".

În România, în deceniul 90', Ungureanu et al. raportează 70% rezistenţă la penicilină (9), iar Hershey Medical Center şi Institutul Cantacuzino raportează cea mai înaltă rată de portaj a pneumococului multirezistent la copii din întreg estul Europei (60,9%, dintre care 92,5% suşe multirezistente); Proiectul Bactro(1998) indică rezistenţă de 51,5% a Pneumococ-ului la Penicilină. Incidenţa crescută a pneumoniilor interstiţiale (la care, cel mai frecvent, examenul sputei a fost negativ pentru *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis)*, precum şi rezoluţia acestora în urma tratamentului cu Claritromicină, confirmă ponderea ridicată a germenilor atipici în spectrul etiologic al CAP la adolescenţi şi adulţii tineri. Limitările studiului includ imposibilitatea realizării serologiei pentru *M. pneumoniae* şi impedimente în recoltarea corectă a sputei, dificultăţi în realizarea diagnosticului etiologic (sub 50% din cazuri) fiind menţionate şi în literatură (7,11). Se confirmă principiile practice de schimbare a clasei de antibiotic în condiţiile antibioterapiei recente precum şi a dictonului „doză mare, cură scurtă". Antibioticele noi, active pe germeni rezistenţi (telitromicină, quinupristin – dalfopristin, oritavancin, tigecyclină) (12) sunt greu accesibile, fiind rezervate sectorului spitalicesc, fiind lansate după studii elaborate şi calcule de rentabilitate. Se impune o utilizare optimă a antibioticelor existente urmărind indicaţiile ghidurilor, urmărirea rezistenţei la macrolide precum şi utilizarea cu restricţii a fluorochinolonelor respiratorii, evitând astfel inducerea rezistenţei la acestea (13).

CONCLUZII

Alegerea antibioticului de primă intenţie în tratamentul ITR bacteriene trebuie făcută în funcţie de etiologia probabilă (acoperirea optimă a germenilor frecvent implicaţi), situaţia rezistenţei locale, farmacocinetica antibioticului şi severitatea cazului.

Se impune întocmirea unor „hărţi" locale de rezistenţă revizuite periodic.

Procentele tulpinilor rezistente înregistrate în plan local concordă cu cele din literatură, fenomenul fiind în creştere.

Ghidurile terapeutice trebuie actualizate periodic pentru orientarea practicianului în utilizarea judicioasă a antibioticelor.

Se impune facilitarea accesului pacientului din ambulator la investigaţii bacteriologice pentru a permite medicului antibioterapia optimă în contextul infecţiilor comunitare.

BIBLIOGRAFIE

1. Green M, Wald ER., Emerging Resistance to antibiotics: impact on respiratory infections in the outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77 (3): 167-175.
2. Dye D, Croize J, Brambilla C. Mécanismes de résistance aux antibiotiques des bacteries responsables d'infections réspiratoires. *Rev Mal Resp* 1995; 12 (5): 415-427.
3. Jacobs MR, Saralee B, Zilles A, Genrong L, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of S. pneumoniae and H. influenzae to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynomics parameters. *Antimcr Agents and Chem* 1999: 1901-1908.
4. Gunderson B, Ross GH, Ibrahim K, Rotschafer J. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics?, *Pharmacotherapy* 2001; 21: 3029-3183.
5. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (6).
6. Benninger MS, Desrosiers M, Klossek JM. Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (2): 190-200.
7. Brunton S. Cabarrus Family Medicine Residency Program Charlotte, North Carolina. Treating community-acquired bacterial respiratory tract infections: update on etiology, diagnosis, and antimicrobial therapy. *J Fam Pract* 2005; 54 (4).
8. Pinchiero ME. Treatment of respiratory infections due to S. pneumoniae in an era of rising penicillin resistance. *Med Mal Infect* 1994; 24: 998-1003.
9. Klugman KP, Lanks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(6) CDC.
10. Leibovitz E, Dagon R. Antibiotic treatment for accute otitis media. *Int J Antimicrob Ag* 2000; 15: 169-177.
11. Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Jeljaszewicz J. Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Ag* 2001; 18: 497-502.
12. Hobby-Henderson KC. Antibacterial resistance - pharmacy and medical practice. American Society of Health-System Pharmacists - 34-th Annual Midyear Clinical Meeting.
13. Dagan R, Klugmon KP, Craig W, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infections is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicr Chemother* 2001; 47: 129-140.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE PRIVIND EVOLUŢIA UNUI LOT DE 277 BOLNAVI CU LITIAZĂ A VEZICULEI BILIARE, ASISTAŢI ÎN SERVICIUL DE GASTROENTEROLOGIE DIN SPITALUL JUDEŢEAN DE URGENŢĂ BACĂU, ÎN PERIOADA 2006-2008

G. Oancă[1], Maria-Emilia Oancă[2], Rodica Ghiuru[3], Cristina-Maria Gavrilescu[3]
1. Cabinet Medicină de Familie Poliţia Bacău
2. Cabinet medical individual Bacău
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3. Clinica a V-a Medicină Internă şi Geriatrie-Gerontologie

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON THE EVOLUTION OF A SAMPLE OF 277 PATIENTS SUFFERING FROM GALL BLADDER STONES, AND ASSISTED IN THE GASTROENTEROLOGY UNIT FROM THE EMERGENCY HOSPITAL OF BACAU COUNTY, DURING THE PERIOD 2006-2008 (Abstract). A sample of 277 cases admitted for gallstones was studied between September 2006 and August 2008. The study purpose was the research of gall affections associated or not with other pathologies, which seems to have a connection with gall suffering. Paraclinical investigations were necessary to monitor the diagnosis and complications. **Key words**: GALL BLADDER, GALL STONES, DESCRIPTIVE STUDY

Litiaza veziculei biliare este o afecţiune cu valori de prevalenţă de până la 20% în ţările europene, cu o incidenţă care creşte cu vârsta, fiind de 5% pentru femeia de rasă albă în decada a III-a de vârstă şi de 30% în a VII-a. Litiaza veziculară se poate înregistra, începând cu nou-născuţi, până la vârstele cele mai înaintate, dar frecvenţa cea mai ridicată apare în decada a V-a de vârstă. În România, frecvenţa bolii este apreciată la 222,51 %ooo locuitori.

Bolnavii cu litiază biliară rămân asimptomatici, în majoritatea cazurilor, pentru o lungă perioadă de timp, fiind descoperiţi ocazional la examenul radiologic, intervenţiile chirurgicale în etajul supramezocolic sau când sunt exprimate prin complicaţii. În cazurile manifeste clinic, simptomatologia se caracterizează prin colică biliară şi tulburări de acompaniament (1,2,3,4).

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 277 pacienţi internaţi în perioada 01.09.2006 - 01.08.2008 în Secţia de Gastroenterologie şi Hepatologie a Spitalului Judeţean de Urgenţă, Bacău. Dintre aceştia, 45,5% au fost bărbaţi şi 54,5% femei.

Bolnavii luaţi în studiu au prezentat dureri în epigastru şi hipocondrul drept, sindrom dispeptic biliar, febră - 37,5^{0}C (31,4%), subfebrilitate - 37-37,5^{0}C (58,5%) şi temperatură normală (13,7%). Examenul fizic a obiectivat prezenţa durerilor la palparea hipocondrului drept, cu manevra Murphy pozitivă şi cu prezenţa icterului sau a subicterului tegumentar.

Diagnosticul a fost confirmat prin ecografie abdominală, care a decelat prezenţa calculilor în vezicula biliară, dimensiunile colecistului, modificări intra- şi extra-hepatice, lărgimea căilor biliare, modificări inflamatorii ale peretelui, prezenţa, localizarea, numărul şi dimensiunea calculilor, litiază coledociană asociată.

Pentru unii pacienţi a fost necesară colecistocolangiografia, radiografia abdominală pe gol şi tomografia computerizată (în cazurile în care a existat suspiciunea unei suferinţe pancreatice concomitente şi pentru stabilirea diagnosticului etiologic şi de sediu al obstrucţiei biliare, cu disocierea de celelalte viscere). De asemenea, s-au investigat hemoleucograma, VSH, fibrinogenul, glicemia, profilul lipidic, testele hepatice de citoliză (TGO, TGP) şi colestaza (bilirubina directă, indirectă şi totală). Explorarea funcţiei hepatice a urmărit, de asemenea, descoperirea unei eventuale hepatopatii cronice (virale sau etanolice) preexistente sau asociate colelitiazei.

În scopul excluderii şi / sau descoperirii altor patologii asociate, la nivel digestiv, s-a efectuat examen baritat gastroduodenal la 158 (57,0%) şi endoscopie digestivă superioară la 94 (33,9%) pacienţi.

Pentru bolnavii la care s-a impus tratamentul chirurgical, s-au realizat şi explorări ale aparatului cardiovascular şi respirator (electrocardiogramă, radiografie toracică, ecocardiografie), profilul lipidic, glicemia.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiul se referă la 277 bolnavi internaţi în Secţia de Gastroenterologie şi Hepatologie a Spitalului Judeţean de Urgenţă, Bacău, dintre care 151 (54,6%) femei şi 126 (45,4%) bărbaţi (raport: 1/0,83); 165 (59,5%) din urban şi 112 (40,5%) din rural, cu un nivel educaţional variat, de la elementar la superior (fig. 1).

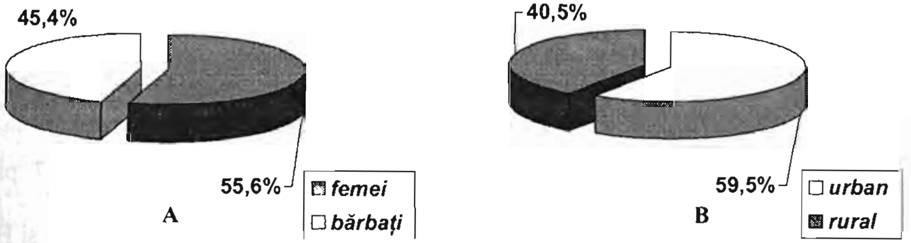


Fig. 1. Repartiţia pe sex (A) şi medii (B) a lotului de 277 bolnavi incluşi în studiu

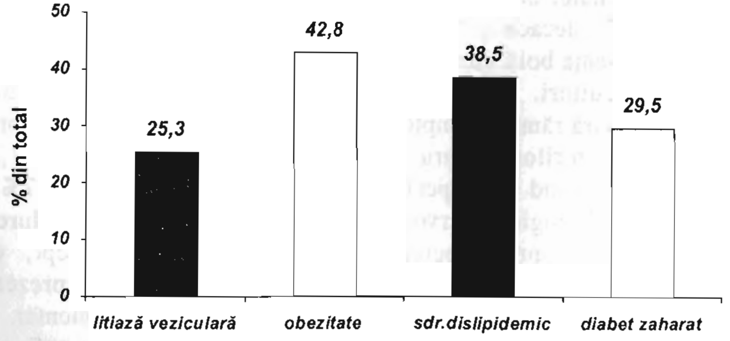


Fig. 2. Repartiţia antecedentelor eredocolaterale la pacienţii luaţi în studiu

TABELUL I

Structura pe grupuri de vârstă a pacienţilor cu litiază a veziculei biliare, luaţi în studiu

Sex	Cazuri		Grupul de vârstă (ani)							
			40-49		50-59		60-69		≥ 70	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
F	151	54,6	68	45,0	37	34,5	32	21,1	14	9,4
M	126	45,4	38	30,1	45	35,7	31	24,6	12	17,6

TABELUL II

Distribuţia pe sex şi indicele de masă corporală a pacienţilor incluşi în lotul de studiu

Sex	Cazuri		IMC (Kg/m^2)							
			20-24,9		25-29,9		30-34,9		≥ 35	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
F	151	54,6	20	13,2	52	34,4	73	48,3	6	4,0
M	126	45,4	16	12,7	57	45,2	39	31,8	14	10,3

Anamneza a evidenţiat, în antecedentele eredocolaterale, prezenţa litiazei vezicii biliare (25,3%), dislipidemiile (38,5%), diabetul zaharat (29,5%), obezitatea de diverse grade (42,8%). În proporţii reduse, s-a semnalat HTAE stadiul I şi II, boala coronariană ischemică, ulcerul gastro-duodenal, litiaza renală uni- şi / sau bilaterală (fig. 2).

Repartiţia pe patru decade de vârstă a evidenţiat o incidenţă crescută a litiazei veziculei biliare, cu 45% pentru femei la grupul de vârstă 40-49 ani şi la bărbaţi, pentru decadele 40-49 (30,1%) şi 50-59 (35,7%). Pentru celelalte grupuri de vârstă, diferenţele pe sex nu au fost semnificative ($p > 0,05$) (tab. I).

S-a remarcat o creştere a incidenţei litiazei veziculei biliare în decada a V-a de vârstă, pentru ca în a IV-a, locul I să fie ocupat de femei, iar în decadele a VI-a şi a VII-a, pentru ambele sexe, procentele să fie asemănătoare (tab. I).

Evaluarea indicelui de masă corporală (IMC) la pacienţii luaţi în studiu, a dovedit creşteri semnificative la bărbaţi (IMC: 25-29,9 kg/m^2 - 45,2%) şi la femei (IMC: 30-34,9 kg/m^2 - 48,3%). Pentru ambele sexe, s-au înregistrat proporţii cu valori ridicate, la nivelurile IMC: 25-29,9 şi, respectiv, 30-34,9, ceea ce reflectă o implicare a creşterii valorilor IMC ca factor de risc crescut pentru producerea litiazei veziculei biliare (tab. II, fig. 3).

Analizând distribuţia pe sex şi tipurile dislipidemiei, s-a observat că sexul feminin a înregistrat proporţii semnificativ crescute pentru HLP IIa faţă de masculin ($p < 0,05$), iar sexul masculin s-a evidenţiat cu niveluri ridicate ale HLP IIb, comparativ cu feminin

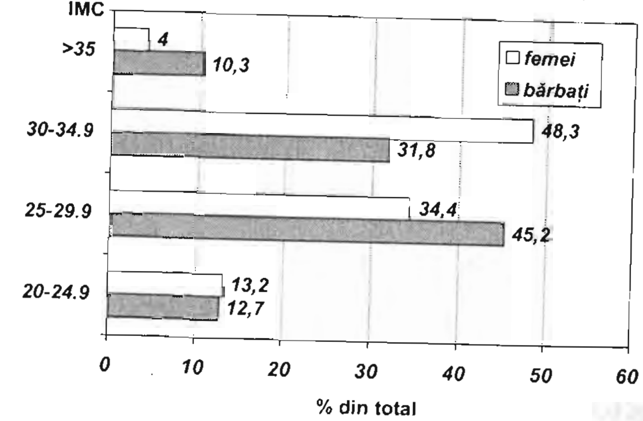


Fig. 3. Structura pe sex a lotului studiat, în relaţie cu valorile indicelui de masă corporală

TABELUL III

Distribuţia pe sex şi tipurile dislipidemiei la 277 pacienţi luaţi în studiu

Sex	Cazuri		Tipurile dislipidemiei									
			HLP I		HLP IIa		HLP IIb		HLP III		HLP IV	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
F	151	54,6	17	11.2	74	49,0	33	21,8	9	6,0	28	12,0
M	126	45,4	22	17.5	28	22,2	64	50,8	10	8,0	2	1,6

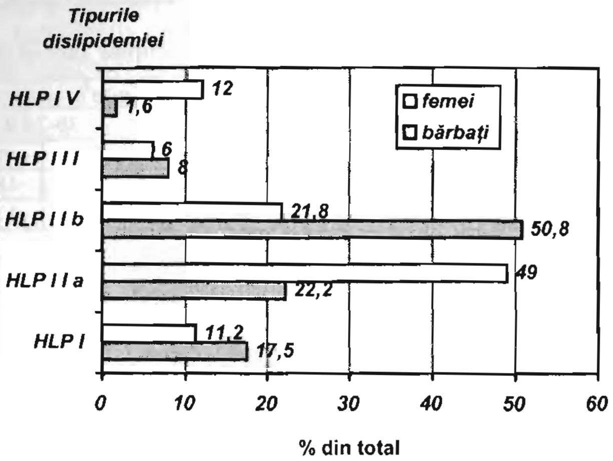


Fig. 4. Structura pe sex a lotului studiat, în relaţie cu tipul de dislipidemie

TABELUL IV

Distribuţia anuală şi pe sex a comorbidităţilor înregistrate la bolnavii incluşi în studiu

Anul	Bolnavi		O.	DZ	SD	HTAE	BCI	UGD	LR
	Nr.	*F/M*	*F/M*	*F/M*	*F/M*	*F/M*	*F/M*	*F/M*	*F/M*
2006	99	54/45	38/41	29/17	27/21	23/12	21/15	26/16	6/2
2007	91	52/39	49/37	24/15	25/14	19/9	18/15	19/9	9/7
2008	87	45/42	44/32	19/13	16/9	16/7	15/10	21/16	8/4
Total	277	151/126	131/110	72/45	68/44	58/28	54/40	66/41	23/13
			86,8/87,3	47,7/35,7	45,0/35,0	38,4/22,2	35,8/31,7	43,7/32,5	15,2/10,3

O. – obezitate; DZ – diabet zaharat; SD – sindrom dislipidemic; HTAE – hipertensiune arterială esenţială; BCI – boală coronariană ischemică; UGD – ulcer gastro-duodenal; LR – litiază renală

(p<0,05). Pentru celelalte tipuri ale dislipidemiei, diferenţele pe sex, deşi au existat, nu au fost semnificative (p>0,05) (tab. III, fig. 4).

Valorile de prevalenţă au variat, în mod deosebit, în fiecare an şi în relaţie cu cele 7 categorii de comorbidităţi înregistrate la cei 277 bolnavi cu litiază a veziculei biliare. Pentru ambele sexe şi în fiecare din cei 3 ani, obezitatea a înregistrat valori crescute, semnificativ, comparativ cu celelalte comorbidităţi (p<0,01) (tab. IV).

Tratamentul medical sau chirurgical s-a impus cu diferenţe anuale şi pe sex, reduse. Astfel, de terapie medicală au beneficiat 53,6% dintre femei şi 59,4% bărbaţi, iar de cea chirurgicală, 46,4% femei şi 40,5% bărbaţi.

Terapia chirurgicală, în cazul nostru, a fost de tip clasic pentru 54,3% femei şi 70,6% bărbaţi, iar cea laparoscopică, la 45,7% femei şi 29,4% bărbaţi (fig. 5). În cercetările noastre, rata conversiei intervenţiilor chirurgicale prin metoda laparoscopică în cea clasică a fost de 18,8% la femei şi 13,3% la bărbaţi.

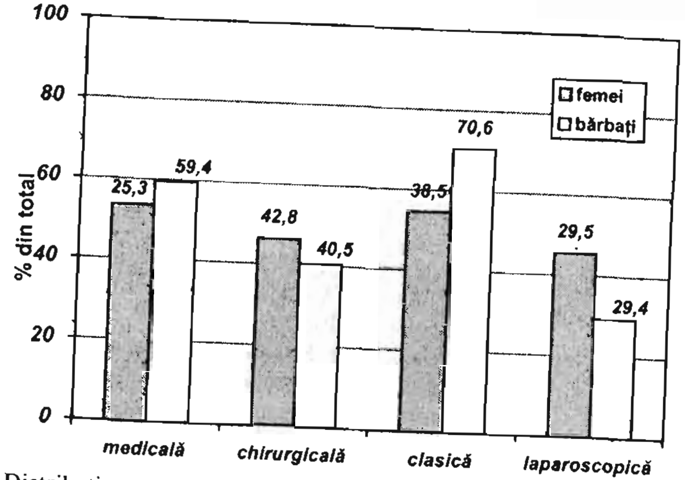


Fig. 5. Distribuţia pe sex şi tipul terapiei (medicală / chirurgicală) la lotul studiat

CONCLUZII

Cercetările clinico-epidemiologice pe un lot de 277 pacienţi asistaţi în Secţia de Gastroenterologie şi Hepatologie, au evidenţiat o incidenţă a litiazei veziculei biliare, cu valori de 45% la femeile din grupul de vârstă 40-49 ani şi de 30,1% şi 35,7% la bărbaţii din decadele 40-49, respectiv 50-59 ani.

Evaluarea indicelui de masă corporală a dovedit creşteri semnificative la bărbaţi (IMC: 25-29,9 kg/m^2 – 45,2%) şi la femei (IMC: 30-34,9 kg/m^2 – 48,3%). Femeile din lotul studiat au înregistrat proporţii semnificativ crescute ale dislipidemiei HLP II a, faţă de bărbaţi care au prezentat niveluri ridicate pentru HLP II b. Diferenţele pe sex, pentru celelalte tipuri de dislipidemie nu au fost semnificative. Dintre cele 7 comorbidităţi semnalate pentru ambele sexe şi în cei 3 ani luaţi în studiu, obezitatea a înregistrat valori deosebit de crescute.

Terapia medicală a fost practicată pentru 53,6% din femei şi 59,4% bărbaţi, iar cea chirurgicală, la 46,4% femei şi 40,% bărbaţi. Terapia chirurgicală laparoscopică a fost practicată pentru 45,7% femei şi 29,4% bărbaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Acalovschi M. *Strategii moderne în tratamentul litiazei biliare*. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 1994.
2. Buligescu L. *Tratat de hepatogastroenterologie*. Bucureşti: Ed. Medicală Amalteea, 1999.
3. Gherasim L (sub red.). *Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999.
4. Stoica V. Litiaza biliară. În: *Tratat de medicină internă* (red.) Gherasim L, vol. III, Bucureşti: Ed. Medicală, 2001, 1091-117.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MANIFESTĂRI CUTANATE LA COPIII CU TOXOCAROZĂ SPITALIZAŢI ÎN PERIOADA 2005-2008

Roxana-Gabriela Bahnea[1], E. Cârdei[2], Mihaela Cătălina Luca[3], Ingrid Cojocaru[4], Carmen Rîpă[5], Mariana Luca[1]
Facultatea de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Parazitologie
2. Clinica a III-a Pediatrie
3. Clinica de Boli Infecţioase
4. Clinica de Endocrinologie
5. Disciplina de Medicină de Familie

CUTANEOUS MANIFESTATIONS ON TOXOCARIASIS CASES HOSPITALIZED IN THE PAEDIATRIC DISEASES CLINIC OF IAŞI, BETWEEN 2005-2008 (Abstract): The authors present the results of retroprospective epidemiological, clinical and laboratory diagnosis on toxocariasis cases hospitalized in the Paediatric Diseases Clinic of Iaşi, between January 2005- June 2008. **Material and method**: The study included a number of 228 children. **Results**: Cutaneous manifestations were present in 65 children: 30 boys (46.15%) and 34 girls (52.30%), with a slight advance of the urban environment (53.84%). The age distribution highlighted a predominance of 1-6 age (66,15%). Cutaneous manifestations were pruritus, urticaria, atopic dermatitis, prurigo. The distribution of toxocariasis in children patients in Moldavia, Romania, highlighted a predominance in Iaşi. The laboratory diagnosis of the children with cutaneous manifestations: hypereosinophilia was present on 87,69% of the children associated with hyperleucocytosis. All the patients were serologicaly confirmed with toxocariasis. The children responded well to treatment with albendazole. **Key words**: PARASITOSIS, TOXOCARA, HUMAN TOXOCARIASIS, CUTANEOUS MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS

Toxocaroza este o boală parazitară întâlnită la nivel mondial şi apare ca urmare a infectării omului cu larve de *Toxocara canis* şi *Toxocara cati*, paraziţi ce se intâlnesc în stadiul adult la câini şi pisici (1,2). Aceasta boală este una dintre cele mai frecvente zoonoze întâlnite în zonele temperate iar incidenţa sa este in creştere (3).

Riscul infecţiei umane este determinat de prevalenţa *T. canis* la câinii de diferite categorii (casă, vânătoare, canisă, fără stăpân, pază, etc). Căţeii sunt parazitaţi, practic, în totalitate, dar si adulţii, în multe situaţii, pot fi parazitaţi. Răspândirea ouălor este posibilă prin ploi, vânt, miscarea animalelor si a oamenilor, pe distanţe mari în raport cu locul de depunere. Ele pot fi găsite pe străzi, pe păsuni, în parcuri în grădini. Omul (copilul) se poate infecta fără a avea contact direct cu un câine. Ouăle sunt aderente la blana căţeilor si copiii pot să se infecteze mângâind acesti căţei (4).

La om, deseori, această infecţie poate evolua asimptomatic sau, în alte cazuri pot fi prezente manifestări severe, cum ar fi: febra, hepatomegalia, spenomegalia, simptome respiratorii, manifestări cutanate, anorexie însoţite de o creştere a numărului eozinofilelor şi de un înalt titru a anticorpilor anti-Toxocara (5,6). În toxocaroză, la nivel cutanat, poate fi prezentă urticaria cronică, pruritul şi diverse eczeme. În unele cazuri aceste manifestări cutanate pot fi singurele semne care indică prezenţa bolii (7,8,9).

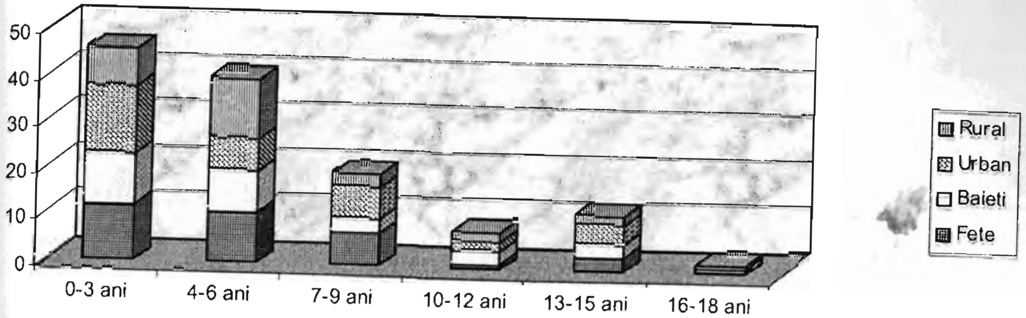


Fig. 1. Repartitia cazurilor pe grupe de varsta, sexe si medii de resedinta a copiilor cu toxocaroza ce prezinta manifestari cutanate

Ingestia de sol contaminat cu ouă embrionate, igiena deficitară, contactul cu puii de câine sunt factori de risc majori implicaţi in transmiterea acestui parazit (10,11).

MATERIAL ŞI METODE

Scopul studiului a fost prezentarea cazurilor de toxocaroză la copil, care au fost spitalizate în Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru copii "Sf. Maria" Iaşi în perioada ianuarie 2005- iunie 2008. Lucrarea are drept scop evidentierea aspectelor cutanate inregistrate la copiii internaţi.

Studiind internările clinicii am reuşit să constituim un eşantion reprezentativ statistic, care să ne ofere concluzii pertinente, deoarece, în general, concentrează patologia specifică din toată Moldova.

Studiul a fost realizat retrospectiv pe 228 copii, diagnosticaţi cu toxocaroză, prin urmărirea aspectelor epidemiologice, clinico-biologice şi al evoluţiei sub tratament.

Metodele de culegere, prelucrare şi interpretare a informaţiilor au fost epidemiologice, statistice, matematice şi cu utilizarea calculatoarelor şi a instrumentelor software adecvate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul de studiu a fost format din 228 copii din care 65 au prezentat manifestări cutanate: 30 băieţi (46,15%) şi 34 fete (52,30%) observandu-se o distribuţie asemănătoare între cele două sexe. În ce priveşte mediul de provenienţă, 35 copii (53,84%) au provenit din mediul urban iar din mediul rural 29 copii (44,61%) remarcandu-se o uşoară preponderenţă a mediului urban.

În ceea ce priveste distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă, grupa 1-3 ani şi grupa 4-6 ani au fost cele mai afectate cu câte 23 (35,38%), respectiv 20 cazuri (30,76%). Vârsta sugarului nu a înregistrat nici un caz. Grupa de vârstă 1-6 ani reprezintă 66,15% din cazuri (fig. 1).

Manifestările cutanate (fig.2) apar cel mai frecvent ca urticarie acută, la 13 copii (20%), urticarie cronică, la 11 copii (16,92%) şi dermatită atopică, 10 copii (15,38%). Prurigo a fost prezent la 6,15% copii iar erupţiile prezente s-au remis sub tratamentul antiparazitar. La cei 65 copii pruritul a fost prezent la 56,92% iar 47,69% din cazurile cu toxocaroză au prezentat paloare.

În general, manifestările dermatologice sunt prezente în helmintiaze iar pacienţii care prezintă urticarie, dermatită, prurigo ar trebui să fie testaţi pentru infecţia cu Toxocara.

Diagnosticul a fost stabilit pe criterii clinice, examene paraclinice şi în special

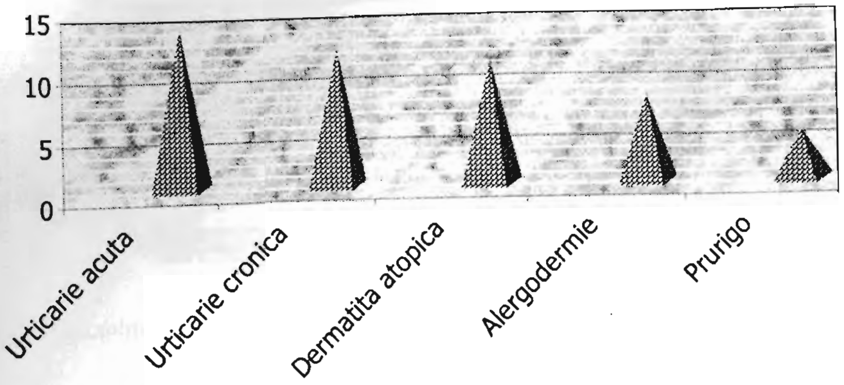


Fig. 2. Strucrura pe grupe de diagnostic in cadrul afectiunilor cutanate a copiilor cu toxocaroza

serologice, prin evidenţierea anticorpilor specifici. La diagnosticul de laborator, la cazurile cu manifestări cutanate s-a observant o hipereozinofilie la 87,69% copii asociată cu hiperleucocitoză şi o creştere a Ig E.

S-a efectuat examenul serologic specific prin tehnica ELISA şi s-au evidenţiat în serul pacienţilor titruri crescute de Ac anti--Toxocara.

CONCLUZII

Studiul prezent, pe 228 copii cu toxocaroză din zona Moldovei din ultimii patru ani, relevă predominanţa manifestărilor cutanate atât la sexul feminin cât şi la sexul masculin, cu un uşor avans al mediului urban (53,84 %) şi a cazurilor cu vârste cuprinse între 1-6 ani (66,15 %).

Tratamentul s-a efectuat cu Albendazol, timp de 5-21 zile iar evoluţia a fost favorabilă. Respectarea regulilor de igienă, îndepărtarea copiilor de animalele tinere (câini şi pisici), evitarea geofagiei, tratarea câinilor şi pisicilor purtătoare de paraziţi reprezintă măsuri utile de combatere a acestei parazitoze.

BIBLIOGRAFIE

1. Despomier D. Toxocariasis : clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003 ; 16 : 265-272.
2. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchies P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasit* 2001 ; 39 : 1-11.
3. Piarroux R, Gavignet B, Hierso S, Humbert P. Toxocariasis and the skin. In : Holland CV, Smith HV editors. *Toxocara : The Enigmatic Parasite.* Wallingford, UK : CABI International, 2006, 145-157.
4. Cosoroabă I, Chiţimia L. Larva migrans. *Scientia Parasitologica* 2005 ; 1-2 : 9-20.
5. Espinoza YA, Huapaya PH, Roldan WH, Jimenez S, Arce Z, Lopez E. Clinical and serological evidence of Toxocara infection in school children from Morrope District, Lambayeque, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008 ; 50 (2) : 101-105.
6. Taylor MRH, Holland CV. Toxocariasis. In : Gillespie CV, Pearson RD, editors. *Principles and Practice of Clinical Parasitology.* Chichester, UK : John Wilez & Sons Ltd, 2001, 501-519.
7. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneus manifestations of human Toxocariasis. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 59 (6) : 1031-1042.
8. Ismail MA, Khalafallah O. Toxocara canis and chronic urticaria in Egyptian patients. *J Egypt Soc Parasit* 2005 ; 35 : 833-840.

9. Habluetzel A, Traldi G, Ruggieri S et al. An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs and environmental egg contamination as risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasit* 2003 ; 113 : 243-252.
10. Wolfe A, Wright IP. Human toxocariasis and direct contact with dogs. *Vet Rec* 2003 ; 152 : 419-422.
11. Humbert P, Niezborala M, Salembier R, Aubin F, Piarroux R, Buchet S, Barale T. Skin manifestations associated with toxocariasis : a case-control study. *Dermatol* 2000 ; 201 (3) : 230-204.

NOUTĂŢI

DUPLICAŢIILE DISTALE ŞI DISOMIA FUNCŢIONALĂ Xq

Duplicaţiile braţului lung al cromosomului X (Xq) includ duplicaţiile intracromosomice şi disomiile/trisomiile parţiale determinate de malsegregarea meiotică a cromosomilor derivativi ce au o translocaţie X ; Y sau X ; autosom. Principala genă candidat pentru fenotipul modificat este MECP2, localizată Xq28, a cărei disomie funcţională este responsabilă de tulburările neurologice specifice duplicaţiilor Xq. Prevalenţa duplicaţiilor Xq este necunoscută, până la acets moment fiind identificate 40 de cazuri de duplicaţie Xq vizibile citogenetic şi încă 50 de cazuri de duplicaţii criptice ce cuprind şi gena MECP2. Manifestările clinice asociate anomaliei cromosomice depind de sexul purtătorului şi de mărmiea fragmentului duplicat (conţinutul în gene al acestuia). Aplicarea tehnicilor moleculare, precum *array CGH*, a permis asocierea anumitor modificări fenotipice cu unele gene existente în segmentul duplicat. Microduplicaţia segmentului ce conţine genele MECP2 şi L1CAM a fost identificată la 47 de pacienţi din 24 de familii. Fenotipul acestor pacienţi este similar celor al purtătorilor de duplicaţie Xq terminală (retard mental sever, cu absenţa vorbirii, hipotonie axială, dismorfie facială, susceptibilitate crescută la infecţii). Testarea RMN a creierului acestor indivizi a relevat hipoplazia hipofizei anterioare, ectopia hipofizei posteriare şi agenezie infundibulară. O altă microduplicaţie – Xq22 – a fost evidenţiată la pacienţi cu boală Pelizaeus-Merzbacher (o formă rară de leucodistrofie cu transmitere recesivă legată de cromosomul X), fiind asociată cu duplicaţia genei PLP1. Fenotipul în aceste cazuri a fost caracterizat prin : hipotonie asociată cu nistagmus, mişcări ataxo-coreice ale membrelor în special în primii doi ani de viaţă. Algoritmul de diagnostic paraclinic implică în primă fază efectuarea cariotipului la toţi indivizii cu fenotip sugestiv. Dacă analiza cromosomică este normală se trece la aplicarea unei tehnici de analiză cantitativă a ADN-ului, precum qPCR, MLPA sau QM-PSF. Dacă nici în acest fel nu au fost găsite modificări structurale, se aplică array CGH, tehnică care poate detecta duplicaţii cromosomice de la câteva kilobaze până la câteva megabaze. Diagnosticul diferenţial al afecţiunii impune luarea în considerare a câtorva boli, precum sindromul Prader-Willi sau retardul mental asociat cu alfa-talasemie. În condiţiile în care maladia nu beneficiază de o terapie specifică, sfatul genetic devine esenţial în cazul cuplurilor care au un copil afectat. La toate aceste cupluri trebuie făcută analiza cromosomică şi în raport cu rezultatul acesteia se estimează riscul de recurenţă la viitoarele sarcini. În cazul translocaţiilor X ; Y sau X ; autosom, situaţia este diferenţiată în raport cu sexul purtătorului anomaliei. Dacă bărbatul este purtător, riscul este foarte mic, deoarece de regulă aceştia sunt sterili. Dacă femeia este purtătoare există un risc de 20-40% de a avea copii anormali. Diagnosticul prenatal se impune la toate cuplurile la care unul dintre părinţi este purtător al unei anomalii cromosomice echilibrate. Managementul pacienţilor afectaţi vizează corecţia simptomatică a unor probleme. Astfel, este indicată corecţia tulburărilor de alimentare prin gavaj sau gastrostomă. Prognosticul pacienţilor cu duplicaţie Xq rămâne însă rezervat, mai mult de jumătate dintre aceştia murind înaintea vârstei de 25 ani, de regulă datorită infecţiilor recurente (Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orph J Rare Dis* 2009 ; 4 : 4-11).

E.V. Gorduza

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

FOTOSENSIBILITATEA ŞI EPILEPSIILE GENERALIZATE IDIOPATICE ALE COPILULUI

Georgeta Diaconu[1], Ioana Grigore[1], M. Burlea[2], Laura Trandafir[1], Ştefana Maria Moisă[2], Mariana Frasin[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a III-a Pediatrie
2. Clinica a V-a Pediatrie
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
3. Laboratorul de Explorări Funcţionale,

PHOTOSENSITIVITY AND GENERALIZED IDIOPHATIC EPILEPSIES OF CHILDREN (Abstract): The aim of this study is to evaluate the frequency of photosensitivity at patients of paediatric age diagnosed with different types of generalized idiophatic epilepsies. **Material and method**: We used a group of 68 children aged 3-18 years diagnosed: 39 patients with childhood absence epilepsy (CAE), 11 with juvenile absence epilepsy (JAE), 10 with epilepsy with grand mal on awakening (EGMA), 8 with juvenile myoclonic epilepsy (JME). EEG was recording without and with stimulation (hyperventilation, intermittent photic stimulation -IPS) after sleep deprivation. For all children with CAE absences and anormal EEG was provoked by hyperventilation and in 12 cases seizures was provoked by IPS. **Results**: At 4 patients with JAE, EEG show photosensitivity. 5 children with JME have photosensitivity and for one child opening eyes provoked polyspike-wave discharges without clinical correspondent. The EEG of patients with EGMA showed photosensitivity at 6 children. The photosensitivity is frequently associated with generalized idiophatic epilepsies (32,35%) and it is most often seen at girls (54,54%) of puberty age. **Key words**: EPILEPSIES, PHOTOSENSITIVITY, EEG

Clasificarea Internaţională a Epilepsiilor şi Sindroamelor Epileptice din 1989 nu recunoaşte prezenţa fotosensibilităţii ca element diagnostic caracteristic pentru un anumit sindrom epileptic, dar în prezent International League against Epilepsy propune utilizarea termenului de crize senzitive vizuale în loc de crize fotosensibile (1).

Epilepsiile fotosensibile sunt clasificate în forme fotosenzitive pure în care crizele apar doar la stimularea luminoasă intermitentă (SLI) şi în epilepsii cu fotosensibilitate în care sunt prezente şi crizele spontane (2). Fotosensibilitatea este întâlnită mai ales în epilepsiile idiopatice, dar şi în formele simptomatice sau criptogenice. Fotosensibilitatea dobândită este rară, fiind citate cazuri în care pacienţii au devenit temporar fotosensibili în timpul sau imediat după întreruperea administrării de benzodiazepine, după privare prelungită de somn şi în timpul evoluţiei ceroid lipofuscinozei neuronale (3).

Prevalenţa fotosensibilităţii este corelată aspectelor clinice ale sindroamelor epileptice, chiar dacă evoluţia, prognosticul şi răspunsul terapeutic nu depind de aceasta.

Scopul studiului a fost de a evalua incidenţa fotosensibilităţii la pacienţii de vârstă pediatrică diagnosticaţi cu diferite forme de epilepsii generalizate idiopatice.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 68 copii cu vârste cuprinse între 3-18 ani, diagnosticaţi cu diferite forme de epilepsie idiopatică (fig. 1).

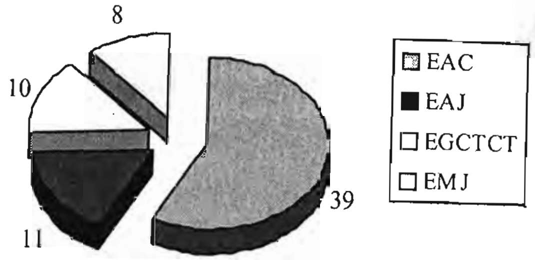


Fig. 1. Formele de epilepsie la pacienţii studiaţi.
(EAC = epilepsie absenţă a copilului, EAJ = epilepsie absenţă juvenilă; EGCTCT = epilepsie generalizată cu crize tonico-clonice de trezire; EMJ = epilepsie mioclonică juvenilă)

TABELUL I

Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu epilepsie incluşi în studiu

	EAC	EAJ	EMJ	EGCTCT
Număr de pacienţi	39	11	8	10
Repartiţia pe sexe:				
-fete	27	6	3	4
-băieţi	12	5	5	6
Istoric familial pozitiv pentru epilepsie	9	2	3	5
Vârsta de debut a crizelor	3-10 ani	10-17 ani	12-16 ani	9-14 ani
Tipul de crize	A, CGTC	A, CGTC	CM, CGTC	CGTC
Examen neurologic	normal	normal	normal	normal

(A = criză tip absenţă, CGTC = criză generalizată tonico-clonică, CM = criză mioclonică)

Chestionare standardizate au urmărit semiologia şi vârsta de debut a crizelor epileptice, istoricul familial de epilepsie şi aspectele EEG. La toţi pacienţii s-a înregistrat EEG spontan şi cu activare (hiperventilaţie şi stimulare luminoasă intermitentă) după privare de somn. Caracteristicile clinice ale pacienţilor studiaţi sunt prezentate în tabelul I.

REZULTATE

La pacienţii cu EAC traseul EEG a relevat la activare (hiperpnee sau SLI) descărcări bilaterale sincrone şi simetrice de complexe vârf-undă (CVU) lentă 3 c/s, cu debut şi sfârşit brusc pe un traseu de fond normal (fig. 2). La toţi copiii hiperpneea a determinat producerea crizelor tip absenţă şi apariţia modificărilor EEG, în timp ce SLI a favorizat producerea crizelor în 12 cazuri (fig. 3).

La pacienţii cu EAJ (fig. 4), înregistrarea EEG a evidenţiat un aspect de fond normal cu descărcări de CVU generalizate, cu frecvenţă 3 c/s în 3 (27,27%) cazuri şi 3,5-4 c/s în 7 (63,64%) cazuri; la un pacient (9,09%) s-a observat polivârfuri (PV), iar 4 (36,36%) copii au prezentat răspuns fotoconvulsiv (fig. 5).

În majoritatea cazurilor de EMJ (75%) EEG a relevat descărcări de vârf-undă sau polivârf-undă 4-6 c/s generalizate bilaterale, sincrone şi simetrice pe un traseu de fond normal, anomaliile focale reprezentate de unde lente fiind prezente în 2 cazuri (25%). Cinci pacienţi au prezentat fotosensibilitate (fig. 6 A.B.), iar la un bolnav închiderea ochilor a precipitat apariţia descărcărilor de complexe polivârf-undă, chiar dacă nu a existat clinic corespondent mioclonic.

La copiii cu EGCTCT electroencefalograma a înregistrat paroxisme de vârf-undă

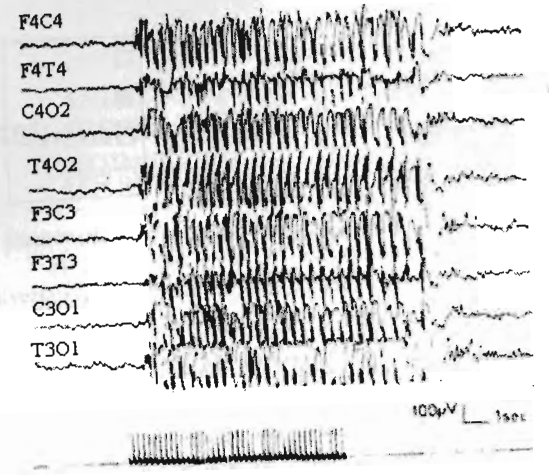


Fig. 2. Criză de absenţă la SLI după privare de somn: EEG descărcări generalizate de CVU 3c/s

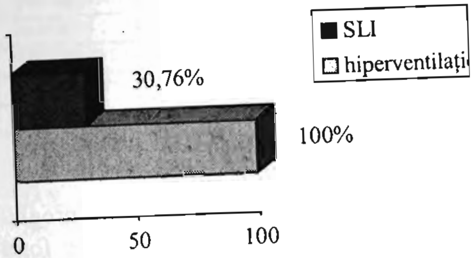


Fig. 3. Prezenţa modificărilor EEG în EAC la probele de activare

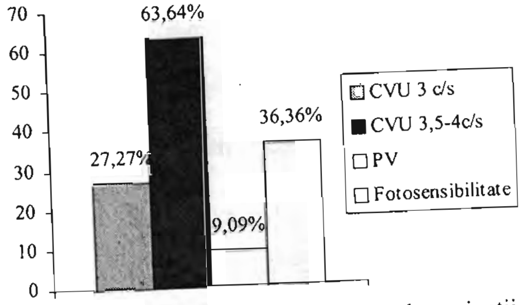


Fig. 4. Anomaliile EEG înregistrate la pacienţii cu EAJ

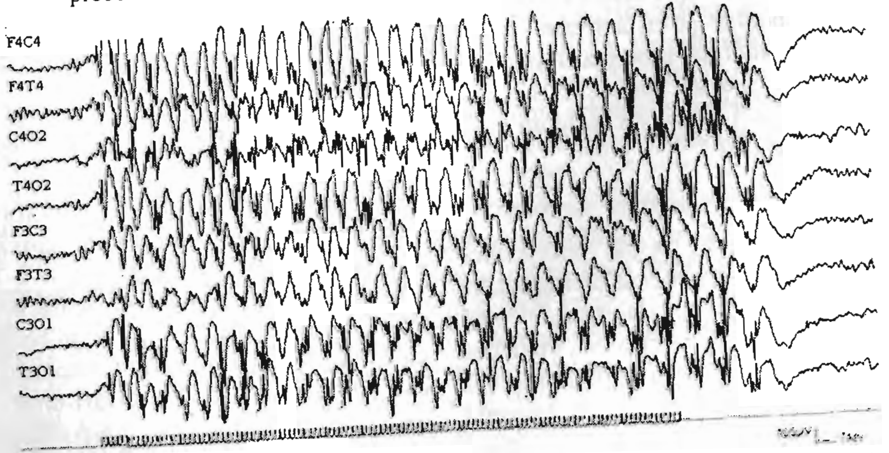


Fig. 5. EEG critic în EAJ: descărcări de complexe vârf-undă 3,5c/s la SLI după privare de somn

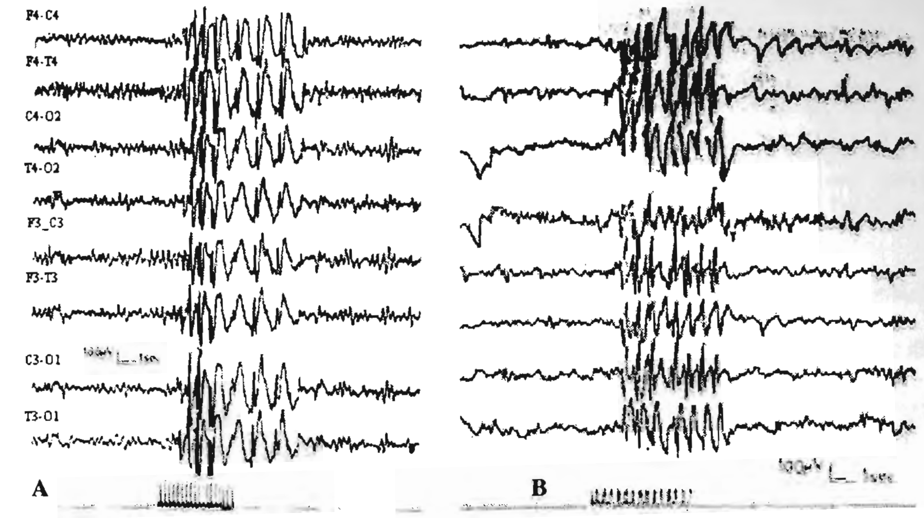


Fig. 6. A, B. Descărcări generalizate de complexe polivârf-undă şi vârf-undă la SLI după privare de somn în EMJ

generalizate sau polivârf-undă de 4-6 c/s, în 6 cazuri descărcările de grafoelemente patologice fiind prezente la SLI (fig. 7).

La pacienţii cuprinşi în studiu fotosensibilitatea a fost prezentă în 32,35% din cazuri, fiind întâlnită în special în EGCTCT şi EMJ (fig. 8), de asemenea a fost prezentă mai frecvent la sexul feminin (54,54%) şi observată mai ales la pubertate (59,09%).

DISCUŢII

Fotosensibilitatea este comună în diverse forme de epilepsii atât generalizate cât şi parţiale idiopatice sau simptomatice şi poate fi componenta fundamentală a unei epilepsii sau poate reprezenta elementul secundar în cadrul unui sindrom mai complex. În aproximativ 80% din cazurile de epilepsie fotosenzitivă crizele sunt precipitate de stimuli vizuali de mediu. În majoritatea cazurilor pacienţii afirmă că stimulul vizual epileptogen cauzează un disconfort ocular (4). La unii bolnavi cu fotosensibilitate nu apar crize epileptice spontane, ceea ce este util în clasificarea clinică. Astfel, se disting epilepsii fotosenzitive pure, epilepsii cu crize mixte (spontane şi provocate) şi sindroame epileptice cu fotosensibilitate asociată (3).

Răspunsul fotoparoxistic este frecvent întâlnit la pacienţii cu epilepsii generalizate idiopatice. Lu et al. (5) raportează prezenţa fotosensibilităţii la 74% dintre copiii cu epilepsie grand mal de trezire, la 56% dintre cei cu EAJ, la 50% în EMJ şi la 44% în EAC. În studiul nostru fotosensibilitatea a fost prezentă la 30,76% dintre pacienţii cu EAC, în 36,36% la cei cu EAJ, la 75% din cazurile cu EMJ şi la 60% la cei cu EGCTCT.

Răspunsul fotoconvulsiv se corelează cu crizele epileptice cu semiologie diferită (CGTC, mioclonice, absenţe simple, absenţe mioclonice şi crize parţiale). În studiul nostru fotosensibilitatea a avut corespondent clinic la pacienţii cu EAC şi EAJ. În cazul pacienţilor cu EMJ şi EGCTCT care au asociat fotosensibilitate s-au înregistrat doar modificări EEG.

În majoritatea cazurilor fotosensibilitatea pare să fie determinată genetic şi este asociată cu epilepsia ori de câte ori răspunsul la SLI este crescut şi îmbracă forma unui răspuns fotoconvulsiv prelungit (6). Studiile familiale au demonstrat o transmitere autosomal dominantă a fotosensibilităţii (6). În studiul nostru incidenţa fami-

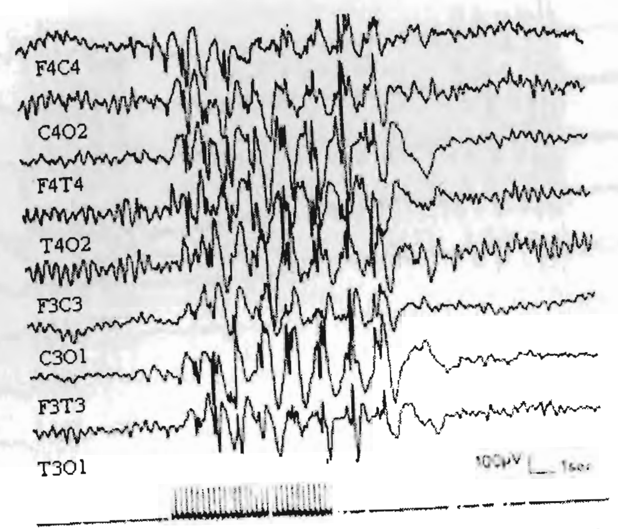


Fig. 7. Descărcări de complexe vârf-undă şi polivârf-undă la SLI după privare de somn în EGCTCT

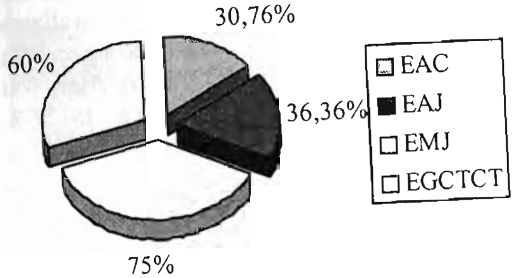


Fig. 8. Prezenţa fotosensibilităţii în funcţie de forma de epilepsie

lială a epilepsiei asociată cu fotosensibilitate a fost de 27,94%.

Prevalenţa fotosensibilităţii este dependentă de vârstă, cu o incidenţă maximă între 5 şi 15 ani, deşi în general anamneza sugerează prezenţa acesteia cu câţiva ani înainte de a fi recunoscută (5,6). Fotosensibilitatea este mai frecvent întâlnită la sexul feminin (5). În studiul nostru la 54,54% dintre pacienţii de sex feminin s-a înregistrat fotosensibilitate.

Prognosticul pe termen lung al pacienţilor cu fotosensibilitate este favorabil atât în ceea ce priveşte crizele spontane cât şi cele reflexe (7). Marea majoritate a pacienţilor nu necesită medicaţie antiepileptică, tratamentul epilepsiei fotosenzitive pure sau a formelor cu fotosensibilitate cu crize rare este reprezentat de măsuri protective specifice (2,6). În unele cazuri însă, este necesar asocierea medicaţiei antiepileptice, valproatul de sodiu reprezentând prima opţiune (6). Covanis (2) raportează o rată de succes a valproatului de sodiu de 73-86% şi consideră clobazamul, lamotrigina, ethosuxinimida şi topiramatul a doua opţiune terapeutică. În prezent levetiracetamul şi-a demonstrat eficacitatea în controlul crizelor epileptice fotosensibile. Toţi pacienţii urmăriţi au primit medicaţie antiepileptică, răspunsul la terapie fiind bun, la nici un bolnav nu s-a înregistrat farmacorezistenţă.

CONCLUZII

- Fotosensibilitatea este frecvent asociată epilepsiilor generalizate idiopatice, în studiul nostru în special în EGCTCT şi EMJ s-a observat răspuns fotoparoxistic.
- Înregistrarea EEG standard nu relevă prezenţa fotosensibilităţii, care este evidenţiată doar de SLI după privare de somn.
- Fotosensibilitatea este mai frecvent întâlnită la sexul feminin şi la pubertate.

BIBLIOGRAFIE

1. Seshia SS, Carmant L. Visual-sensitive epilepsies: classification and review. *Can J Neurol Sci* 2005; 32 (3): 298-305.
2. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 67-72.
3. Engel J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 1-8.
4. Harding GFA, Jeavons PM. *Photosensitive Epilepsy*. London: MacKeith Press, 1994.
5. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008; 10 (2): 136-143.
6. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, di Corcia G, Chiarelli F. Photosensitivity and epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19 (8): 571-578.
7. Brinciotti M, Matricardi M, Cantonetti L, Lauretti G, Pugliatti M. Long-term outcome of pattern-sensitive epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 5: 36-40.

NOUTĂŢI

CORELAŢIA FENOTIP-GENOTIP ÎN VARIANTELE DE SINDROM BARTTER ANTE/NEONATAL

Sindromul Bartter (BS) ante/neonatal este o tubulopatie ereditară cu pierdere de sare datorată mutaţiilor în genele care codează proteinele implicate în reabsorbţia de NaCl la nivelul braţului ascendent al ansei Henle. Un grup de cercetători din mai multe centre spitaliceşti universitare din Franţa frecvenţa, caracteristicile clinice şi prognosticul fiecărui subtip genetic. Un lot de 42 de copii cu mutaţii în *KCNJ1* (*n* = 19), *SLC12A1* (*n* = 13), *CLCNKB* (*n* = 6) sau *BSND* (*n* = 4) au fost analizaţi restrospectiv. Media de urmărire a fost 8.3 ş0.4–18.0ţ ani. În urma analizei datelor au fost descrise 24 noi mutaţii: 10 in *KCNJ1*, 11 in *SLC12A1* şi 3 în *CLCNKB*. Incidenţa polihidramniosului, naşterea la termen, înălţimea şi greutatea au fost similare. Trei pacienţi care nu au avut istoric de polihidramnios sau naştere prematură, având mutaţie *CLCNKB*, au prezentat o formă mai puţin severă de pierdere de sare la nivel renal. În contrast cu aceste date, pacienţii cu *CLCNKB* au un nivel mai scăzut de potasiu (*P* = 0.006 versus *KCNJ1* şi *P* = 0.034 versus *SLC12A1*) precum şi concentraţia plasmatică de clorid ns (*P* = 0.039 versus *KCNJ1* şi *P* = 0.024 versus *SLC12A1*) şi bicarbonatemie mai mare (*P* = 0.026 versus *KCNJ1* şi *P* = 0.014 versus *SLC12A1*). Surditatea la diagnostic a fost constantă la pacienţii cu mutaţie în *BSND*; hiperpotasemia neonatală tranzitorie prezentă la 2/3 din copiii cu mutaţie *KCNJ1*. Nefrocalcinoza a fost constantă în *KCNJ1şi SLC12A1* dar nu şi la pacienţii cu *BSND* şi *CLCNKB*. În cele mai multe cazuri, suplimentul de apa/electroliţi + indometacin conduc al reluarea creşterii. Trei pacienţi au dezvoltat insuficienţă renală cronică: unul cu mutaţie *KCNJ1*, în a doua decadă de viaţă, şi doi cu mutaţii *CLCNKB*, respectiv *BSND* şi fără nefrocalcinoză, în timpul primului an de viaţă. În concluzie, autorii confirmă pe un lot larg de pacienţi cu BS ante/neonatal că surditatea, hiperpotasemia tranzitorie şi alcaloza hipopotasemică hipocloremică severă orientează investigaţia moleculară către genele *BSND*, *KCNJ1* şi *CLCNKB*. Insuficienţa renală cronică este rar întâlnită, în acest lot fiind asociată cu trei genotipuri dar niciodată asociată cu nefrocalcinoza (Brochard K, Boyer O, Blanchard O et al. Phenotype–genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome, *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1455-1464).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

COEXISTENCE OF MEDULLARY SPONGE KIDNEY AND ULCERATIVE COLITIS IN THE SAME PATIENT: LONG-TERM FOLLOW-UP

J.K. Triantafillidis[1], G. Malgarinos[1], Ch. Iatrou[2], A. Hatzivassiliou[3], G. Peros[4]
"Saint Panteleimon" General State Hospital Nicea
1. Department of Gastroenterology
2. Department of Nephrology
3. Department of Radiology
University of Athens
"Attikon" University Hospital
4. 4th Surgical Unit

COEXISTENCE OF MEDULLARY SPONGE KIDNEY AND ULCERATIVE COLITIS IN THE SAME PATIENT: LONG-TERM FOLLOW-UP (Abstract): We describe a female patient with ulcerative colitis since the age of 17, who was accidentally diagnosed as having medullary sponge kidney 3 years after the establishment of diagnosis of inflammatory bowel disease. The diagnosis of renal disease was based on the typical appearance of both kidneys on abdominal ultrasound examination and on IV pyelography findings. All other well-known causes of medullary sponge kidney were excluded on the basis of the relevant laboratory investigation. So far, the patient experienced only one episode of urinary infection but no renal colic. Since the time of diagnosis of ulcerative colitis her renal function tests are perfectly normal. She is under maintenance treatment with mesalazine. The benign nature of the situation was explained to her. She was advised to drink at least one and a half litter of water daily, in order to reduce the risk of nephrolithiasis. The combination of the two disorders in our patient is probably the result of a chance. However, taking into account the potentially dangerous long-term results of medullary sponge kidney, we suggest that patients with ulcerative colitis must have a careful ultrasound examination of both kidneys at least at the time of diagnosis of the bowel disease, in order to exclude the possibility of medullary sponge kidney, as conservative measures could result in avoidance of potentially dangerous complications, such as renal stones and urinary infections. **Key words**: ULCERATIVE COLITIS, SPONGE KIDNEY, ULTRASOUND EXAMINATION

Renal involvement is a well-established extraintestinal manifestation of ulcerative colitis and includes renal calculi (the most common complication), renal impairment, (including minimal change nephropathy) and acute and chronic interstitial nephritis. Mesalazine has been implicated in some of them (1,2), thus making necessary the estimation of renal function every 3 to 6 months in patients receiving maintenance treatment with this drug. Combination with amyloidosis has also rarely been described (3).

Medullary sponge kidney (MSK) is a benign developmental abnormality of the kidney, mostly seen in adult females. It belongs to a mixed group of heritable, developmental or acquired situations known as renal cystic disease. It is characterized by cystic dilatation of the collecting tubules in one or more renal pyramids in one or both kidneys (4,5).

The aim of this presentation is to present such a patient, to discuss the significance of this combination, and to describe the long-term follow-up.

CASE REPORT

A 24-year-old woman presented to our department on 2000. She gave a history of bloody diarrhoea, fatigue and dizziness during the previous two months. Physical examination was unremarkable. However, colonoscopy showed rectal inflammation of moderate degree. Histology confirmed the diagnosis of ulcerative proctitis. Complete blood picture was normal as normal were the results of liver and renal function tests. Stool examination was negative for ova, parasites and other pathogenic microbes. Urine examination was normal. The patient responded well to topical and peros treatment with mesalazine. During the three years of follow-up she developed three exacerbations of the disease of moderate severity. Because of the persistence of symptoms of proctitis she was advised to receive azathioprine 2 mg/Kg BW. The response was very satisfactory. She continued to be on azathioprine for one more year, at the end of which she voluntarily interrupted the drug.

On April 2002, during a flare-up of her disease, she was subjected to an extensive investigation including small bowel follow-through. An abdominal ultrasonography, performed in order to estimate the thickness of the bowel wall in the ileocecal area, showed medullary calcifications in both kidneys, which was seen again on repeated examination on September 2003. Medullary pyramids were hyperechogenic. This increased echogenic pattern was more prominent at the periphery of each pyramid and between the interlobal cortices. No obstructive uropathy was noticed. The size of kidneys and thickness of renal parenchyma were normal. Blood flow in both kidneys (Color Imaging Doppler ultrasound) was normal. Plain radiographs did not demonstrate nephrocalcinosis.

Investigation of the patient continued, by performing an IV urography, which showed diffusion on the contrast material of the renal parenchyma starting from pyramids to periphery and especially in the upper groups. The 24h urine collection (volume 2800 mL), showed calcium: 225 mg/24h (nv 40-350), phosphorus: 723 mg/24h (nv 400-1300) and uric acid 948 mg/24h (nv 250-1000). Other haematological parameters showed: serum parathormone 32 pg/mL (nv 10-65), 25 (OH) vitamin D3 18.2 ng/mL (nv 9.2-45.2), 1-25 (OH) 2 vitamin D3 26 pg/mL (nv 18-62), serum calcium 8.8 mg/dL (nv 8.4-10.2) and ionized serum calcium 1.24 mMol/L (nv 1.15-1.35). Treatment with mesalazine was continued.

On November 2007, 4 years after the establishment of diagnosis of MSK and during a flare-up of her bowel disease she underwent an abdominal ultrasonography. The echo pattern of both kidneys was similar to that found on the previous (2003) ultrasound. The patient was advised to continue to ingest a large amount of water per day for the rest of her life.

DISCUSSION

The frequency of MSK in the general population is estimated to be 1 case per 10,000 people. It can be found in less than 0.5% of patients examined with excretory urography. Most patients are asymptomatic and the disorder is detected incidentally on urograms unless it is complicated by infection, stone formation or hematuria (10% of patients). Most cases are sporadic although few hereditary cases have been reported. The disease occurs in all ages. In a study in which large number of patients was included, the age range at diagnosis was 12-69 (mean 39) with a mean follow-up period of 12.7 years. In this study, an increasing grade of IVU findings was correlated with more frequent symptomatic stone episodes, higher number of hospital admissions and higher number of procedures required (either surgery or extracorporeal shock wave lithotripsy)(6). MSK is considered to be among the main risk factors for developing infection stones (7). However, in the vast majority it is associated with normal life expectancy (8).

The diagnosis of MSK in our patient was based on the findings of ultrasonographic examination of kidneys. The sonographic appearance was typical of MSK and based on the hyperechogenic medullary pyramids pattern seen in both kidneys (7). Blood flow as it was seen on color imaging Doppler ultrasound was normal. It must be stressed however, that sonographic appearances of MSK are not specific. They can be found in other disorders such as gout, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosis, hyperparathyroidism, Wilson disease and primary hyperaldosteronism. All these situations were excluded in our patient on the basis of the relevant clinical and laboratory findings.

In advanced cases, MSK is defined on urography as a kidney that represent at least three linear or round papillary opacities in the affected papilla (9). In these cases, multiple stones exist in both kidneys probably due to hypercalciuria. Meticulous attention to subtle radiological findings is essential for reaching the correct diagnosis. In our patient, urography was unremarkable. One possible explanation for that is that the disorder is at the moment at its very initial stages thus giving only ultrasonographic indications of its existence. It is well accepted that ultrasonographic findings are more sensitive than plain radiographic findings in showing medullary calcifications, but they are less specific than IV urography findings.

Other imaging techniques used for the evaluation of patients with MSK include abdominal CT and MRI, and renal angiography. CT findings are non-specific. Unenhanced CT scan findings may be normal or could demonstrate medullary nephrocalcinosis. CT plays an important role in evaluating complications such as infection or abscess formation (10). Recently, computed tomographic urography, an imaging technique that provides both cross-sectional displays and images of the contrast-filled renal collecting systems, ureters, and urinary bladder that are the equivalent of intravenous pyelography has been successfully introduced into our diagnostic armamanterium (11).

The ultrasonographic abnormalities seen in our patient cannot be attributed to maintenance treatment of ulcerative colitis. Mesalazine can cause renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease (12), and interstitial nephritis (13). However, no significant impact on glomerular filtration rate was seen after 9 months treatment with mesalazine (14).

CONCLUSION

The combination of the two disorders in our patient is probably the result of a chance. However, taking into account the potentially dangerous long-term results of MSK, we suggest that patients with ulcerative colitis must have a careful ultrasound examination of both kidneys at least at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease, as conservative measures could result in avoidance of potentially dangerous complications, such as renal stones and infections.

REFERENCES

1. Trinchieri A, Lizzano R, Castelnuovo C, Zanetti G, Pisani E. Urinary patterns of patients with renal stones associated with chronic inflammatory bowel disease. *Arch Ital Urol Androl* 2002 ; 74 : 61-64.
2. Trimarchi HM, Iotti A, Iotti R, Freixas EA, Peters R. Immunoglobulin A nephropathy and ulcerative colitis. A focus on their pathogenesis. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 400-405.
3. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease : a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7 : 295-300.
4. Gupta S, Shanbag P, Vaidya M. Medullary sponge kidney. *Indian J Pediatr* 2002 ; 69 : 1091-1092.
5. Rommel D, Pirson Y. Medullary sponge kidney. Part of a congenital syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 634-636.
6. Forster JA, Taylor J, Browning AJ, Biyani CS. A review of the natural progression of medullary sponge kidney and a novel grading system based on intravenous urography findings. *Urol Int* 2007 ; 78 : 264-269.
7. Toyoda K, Miyamoto Y, Ida M, et al. Hyperechoic medulla of the kidneys. *Radiol* 1989 ; 173 : 431-434.
8. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int* 2007 ; 79 Suppl 1 : 32-36.
9. Lalli AF. Medullary sponge kidney disease. *Radiol* 1969 ; 92 : 92-96.
10. Thomsen HS, Levine E, Meilstrup JW, Van Slyke MA, Edgar KA, Barth JC, Hartman DS. Renal cystic diseases. *Eur Radiol* 1997 ; 7 : 1267-1275.
11. Maw AM, Megibow AJ, Grasso M, Goldfarb DS. Diagnosis of medullary sponge kidney by computed tomographic urography. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 146-150.
12. Schreiber S, Hamling J, Zehnter E, Howaldt S, Daerr W, Raedler A, Kruis W. Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicylate. *Gut* 1997 ; 40 : 761-766.
13. Corrigan G, Stevens PE. Review article : interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 1-6.
14. Mahmud N, O'Toole D, O"Hare N, Freyne PJ, Weir DG, Kelleger D. Evaluation of renal function following treatment with 5-aminosalicylic acid derivates in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 207-215.

NOUTĂŢI

OSTEONECROZA MAXILARULUI ASOCIATĂ TERAPIEI CU BIFOSFONAŢI

În 2003 au fost publicate primele rapoarte care descriu osteonecroza maxilarului la pacienţii care primesc bifosfonaţi. Aceste cazuri au apărut la pacienţii cu cancer care primeau doze mari intravenoase de bifosfonaţi ; totuşi, 5% din cazuri au fost raportate la pacienţii cu osteoporoză care primeau doze mici de bifosfonaţi. La pacienţii din secţiile de oncologie care primesc doze mari intravenoase de bifosfonaţi, osteonecroza maxilarului pare a fi dependentă de doză şi de durata tratamentului, cu o incidenţă estimată între 1-12% după 36 de luni de tratament. La pacienţii cu osteoporoză incidenţa este rară (<1 caz la 100000 persoane, după ani de expunere). Incidenţa în cadrul populaţiei generale nu este cunoscută. În prezent, nu există probe suficiente pentru a confirma o legătură cauzală între administrarea de doze mici de bifosfonaţi în osteoporoză şi osteonecroza maxilarului iar apariţia osteonecrozei pare a fi asociată cu doze mari de bifosfonaţi în principal la pacienţii din secţiile de oncologie (Khan AA, Sándor GK, Dore E. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 478-490).

Teodora Vremera

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE SINCRONE ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

V. Scripcariu, Maria-Gabriela Roşca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica a III-a Chirurgie
Centrul de Cercetare în Chirurgie Oncologică şi Training în Chirurgie Generală

COLORECTAL CANCER SYNCHRONOUS LIVER METASTASES TREATMENT (Abstract): Colorectal cancer is the second leading cause of cancer death in the developed world, due to formation of distant metastases. The liver is the primary target organ of metastatic lesions, which substantially influence the morbidity of the disease. At the time of diagnosis of colorectal cancer, about 15% to 20% of patients are found to have synchronous liver metastases and an average of 25% of all patients will develop metachronous liver metastases in the course of their disease. Prompt diagnosis of colorectal liver metastases leads to early treatment, which favours a better prognosis. Consequently, the diagnostic process has shifted from traditional clinical procedures to technologically advanced imaging modalities, such as CT, MRI, FDG-PET and PET-CT. The only curative therapy of colorectal liver metastases is surgical resection using the new methods of tissue excision and haemostasis. Depending on the number of metastases, the location, the volume, the extrahepatic spread and the overall condition of the patient, complete resection is only possible in 20% of all cases . If resection is not feasible, a large number of systemic or local palliative treatment options are available.

Key words: COLORECTAL CANCER, LIVER METASTASES, SYNCHRONOUS, SURGICAL RESECTION

Cancerul colorectal este la ora actuală o problemă majoră de sănătate publică, în unele state ocupând primul loc între neoplazii. Global, reprezintă a treia cauză de deces după cancerul pulmonar şi gastric, la concurenţă cu cancerul mamar. Incidenţa în ţările UE este de 58/100.000/an, cu o mortalitate de 30/100.000/an. În lume, în 2002 au fost diagnosticate un număr de 1.025.152 cazuri noi, iar dintre acestea un număr de 528.978 decese (51,6%) (1). În ţara noastră, incidenţa cancerului colorectal a crescut de la 13%ooo în 1994 la 23%ooo în 2002 (2).

Cele mai frecvente metastaze hepatice sunt cele din cancerul colorectal, care survin în marea majoritate pe ficat normal. În momentul diagnosticului, 15 - 20% dintre pacienţi prezintă metastaze hepatice, iar alţi 25% le vor dezvolta ulterior. Unul dintre obiective rămâne diagnosticul şi tratamentul chirurgical al acestor metastaze, care ar putea fi realizat cu ajutorul tratamentelor neoadjuvante şi a strategiilor chirurgicale combinate.

TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE ÎN CANCERUL COLORECTAL

Metastazele în cancerul colorectal se pot dezvolta în ficat (11 - 50%), peritoneu (6%), plămân (2%) sau în alte organe (oase, creier - 1%) (3).

Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice în cancerul colorectal rămâne tratamentul standard, fiind singurul demonstrat cu potenţial curativ. Cu toate acestea, doar 10 până la 20% dintre pacienţi pot fi diagnosticaţi. Din nefericire, numai 20% din metastazele de cancer colorectal sunt rezecabile chirurgical, cu o rata de supravieţuire la 5 ani de 26 - 47% (4,5), iar rezecţia este asociată cu o morbiditate ţi mortalitate de 2 - 10%. În plus, recidivele hepatice survin la 53 - 68% din pacienţi, iar la aceştia rezecţia iterativă este în puţine cazuri posibilă. În decursul timpului au apărut ţi s-au dezvoltat ca alternativă la rezecţia hepatică noi modalităţi terapeutice. În prezent, aceste modalităţi includ: chimioterapia sistemică ţi regională, iradierea intraarterială cu itriu-90 ţi tehnicile de ablaţie locală. Tehnicile de distrucţie locală a tumorilor hepatice sunt: 1) ablaţia chimică prin injectarea intratumorală percutanată de etanol, acid acetic, hidroxid de sodiu sau soluţie salină fierbinte; 2) ablaţia termică; 3) chemo-embolizarea (lipiodolizată) intraarterială; 4) injectarea intratumorală percutanată de citostatice; 5) electroliza (6).

Rezecţia chirurgicală a metastazelor hepatice trebuie să fie opţiunea principală, cu condiţia ca acestea să fie îndepărtate în totalitate. Metastazele hepatice pot fi rezecabile în totalitate de la început sau după un tratament neoadjuvant. Rezecţia incompletă a metastazelor hepatice nu ameliorează rata de supravieţuire pe termen lung.

Principii şi criterii de rezecabilitate

Pentru realizarea unei hepatectomii curative, trebuie respectate o serie de principii:

- volumul rezidual al ficatului trebuie să fie obligatoriu de cel puţin 30% pentru a nu se instala insuficienţa hepatică gravă;
- rezecţia metastazelor trebuie să fie completă. Convenţional, este recomandată o margine de rezecţie de 1 cm pentru a evita recidivele locale. Această cifră este în prezent controversată. Un studiu japonez (7) arată că 80% din recidivele locale au punct de plecare după primii 2 mm peritumorali. Deci, se poate considera margine de siguranţă 2 mm şi în anumite circumstanţe chiar mai puţin.
- este important de a reduce la maxim pierderile de sânge din timpul operaţiei, pentru că transfuzia de sânge, prin tulburările imunologice pe care le produce, creşte riscul de recidivă;
- respectarea pediculilor glissonieni permite o bună vascularizaţie şi un risc mai mic de ischemie sau necroză a ficatului restant.

Vârsta nu este o contraindicaţie pentru rezecţia chirurgicală a metastazelor hepatice (8,9), la fel ţi prezenţa metastazei pulmonare. Un studiu efectuat de Elias et al. pe un număr de 84 pacienţi cu metastaze extrahepatice în multiple regiuni a arătat o rată de supravieţuire la 5 ani de 32% şi s-a concluzionat că numărul total de metastaze, şi nu localizarea lor, este un factor prognostic important (10).

Prin analiza statistică de factori prognostici s-a identificat un subgrup de pacienţi la care s-a înregistrat o rată a supravieţuirii semnificativ mai bună după rezecţia hepatică, comparativ cu alţi pacienţi rezecaţi hepatic, stabilindu-se astfel profilul "pacientului ideal" pentru rezecţia metastazelor hepatice colorectale (6,11,12). În acest grup au fost incluşi pacienţii care întruneau următoarele criterii:

- prezenţa a mai puţin de patru metastaze, fiecare mai mică de 5 cm;
- leziuni hepatice apărute la mai mult de 2 ani de la ablaţia tumorii primare;
- tumora primară clasificată în clasa A, B1 sau B2 după Astler - Coller, (Dukes B sau cel mult C1);
- fără localizări extra-hepatice;
- nivel normal al antigenului carcinoembrionar;
- prezenţa metastazelor extrahepatice

(pulmonare, peritoneale) sau a recidivei locale a tumorii primare nu contraindică rezecţia hepatică, atât timp cât rezecabilitatea este totală.

Mijloacele imagistice moderne (CT cu substanţă de contrast i.v., RMN, colangio-RM ţi angio-RM) permit stabilirea preoperatorie cu mare precizie a numărului, dimensiunilor ţi raporturilor metastazelor hepatice cu elementele vasculo - biliare intra ţi extrahepatice ţi estimarea prin volumetrie hepatică a parenchimului restant după hepatectomii extinse (aspect deosebit de important ţinând cont că, pentru a evita insuficienţa hepatică postoperatorie este necesar ca volumul parenchimului restant să reprezinte cel putin 30% din volumul hepatic). În plus, aceste metode imagistice permit aprecierea invaziei viscerelor adiacente, precum ţi prezenţa altor localizări ale bolii neoplazice (metastaze extrahepatice, recidivă tumorală locală - în cazul metastazelor hepatice metacrone), factori ce pot modifica strategia terapeutică (2,9).

Tipul de rezecţie chirurgicală pentru metastazele hepatice în cancerul colorectal poate fi :

a) anatomică (segmentaţia hepatică descrisă de Couinaud) (13), care presupune rezecţii minore (uni- sau bisegmentectomii) şi rezecţii majore (cel puţin trei segmente hepatice contigue) (fig. 1).

b) non-anatomică - se îndepărtează o zonă de parenchim hepatic independentă de scizurile şi pediculii glissonieni = metastazectomie.

Cele două tipuri de rezecţie pot fi combinate chiar în aceeaşi operaţie.

Scizura portală principală uneşte patul vascular de faţa anterioară a venei cave inferioare de-a lungul venei suprahepatice mediane şi separă lobul drept hepatic de cel stâng .

Totuşi, majoritatea autorilor nu au înregistrat diferenţe semnificative între rezecţiile anatomice şi cele non-anatomice, atât timp cât ele au permis obţinerea unei margini de siguranţă de cel puţin 1 cm. În general, alegerea tipului de rezecţie depinde de numărul, dimensiunile, topografia şi, într-o oarecare măsură, de aspectul macroscopic al metastazei. Se consideră că metastazele bine delimitate pot fi rezecate cu o margine de siguranţă mai redusă (dar nu mai mică de 1 cm), în timp ce pentru cele care prezintă noduli sateliţi este recomandabilă o limită de siguranţă mai largă. În cazul metastazelor hepatice care invadează structurile anatomice adiacente, sau atunci când metastazele hepatice sunt asociate cu recidiva locală a cancerului colorectal sau cu metastaze extrahepatice, pentru efectuarea unei rezecţii curative este necesară o atitudine mai agresivă. Pentru metastazele hepatice care invadează viscerele de vecinătate (colon, stomac, diafragm, suprarenala dreaptă) se recomandă rezecţiile pluriviscerale ori de câte ori obiectivul R0 poate fi astfel atins (14,15).

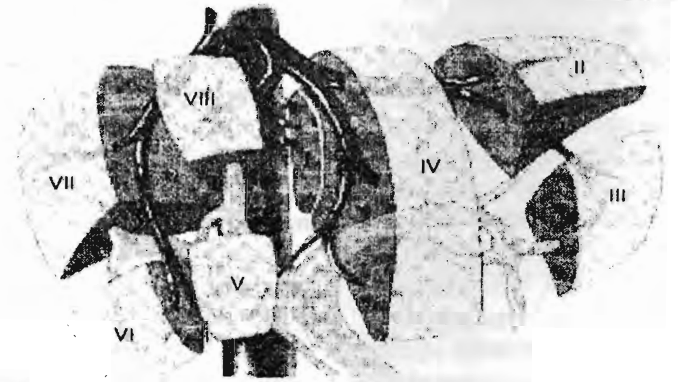


Fig. 1. Segmentaţia hepatică. Ficatul drept - 4 segmente : V, VI, VII, VIII. Ficatul stâng - 4 segmente : I, II, III, IV

Întrucât rezecţia hepatică este singurul tratament cu viză curativă, iar rata recidivei la nivelul tranţei hepatice este de circa 6% în cazul unei margini de siguranţă de numai 2 mm, unii autori consideră legitimă efectuarea rezecţiei hepatice chiar şi cu o margine de siguranţă minimă chiar atunci când, datorită localizării, dimensiunilor, numărului de tumori sau rezecţiilor hepatice succesive, nu se poate efectua în condiţii de siguranţă o hepatectomie cu margine de siguranţă de minim 1 cm (16,17). În unele situaţii, pentru obţinerea obiectivului R0 poate fi necesară rezecţia segmentară a elementelor vasculare ale pediculului hepatic, cu reconstrucţie vasculară (autologă sau cu interpoziţie de proteze).

Chimioterapia metastazelor hepatice poate fi sistemică sau intra - arterială hepatică.

- chimioterapia sistemică utilizează 5 - Fluorouracil (5 - FU) şi acid folic (leucovorin) asociat cu irinotecan sau oxaliplatine, combinaţii denumite Folfiri, respectiv Folfox. Sunt utilizaţi şi anticorpi monoclonali : cetuximab (anticorp pentru receptorul epidermic al factorului de creştere - EGFR), bevacizumab (inhibă activitatea factorului de creştere a endoteliului vascular - VEGF). Acest tratament se adresează metastazelor non-rezecabile (chimioterapie de inducţie), dar este util şi pentru metastazele rezecabile (chimioterapie neoadjuvantă) (18).

- chimioterapia intra-arterială hepatică urmăreşte obţinerea unei concentraţii mari de droguri în ţesutul tumoral spre deosebire de ţesutul hepatic normal. Se plasează un cateter intra- arterial pe cale percutană sau chirurgical, cu administrarea drogurilor cu ajutorul unei pompe subcutanate. Agenţii utilizaţi sunt 5-FU, FUDR (floxuridine) sau, mai recent folosite, oxaliplatine sau micromolecule cu iridium. Această tehnică este costisitoare şi prezintă efecte secundare importante : colangita sclerozantă, hepatite chimice, hematoame. Poate să existe dificultăţi în plasarea cateterului. Conform studiilor chimioterapia intra-arterială nu este superioară celei sistemice în ceea ce priveşte supravieţuirea şi, din acest motiv, este folosită în centre specializate, cu experienţă (19,20).

Chimioterapia determină un grad variabil de toxicitate hepatică. Oxaliplatine poate induce sindrom de obstrucţie a sinusoidelor (ficatul „blue"), care are drept consecinţă o regenerare hepatică precară. Irinotecan poate provoca steato-hepatita care creşte riscul de mortalitate postoperatorie prin insuficienţă hepatică.

TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE SINCRONE REZECABILE PER PRIMAM

Există mai multe scheme de tratament şi acest subiect este supus unor numeroase discuţii.

A. Chirurgie în unu sau doi timpi ?

Numeroase studii au arătat că supravieţuirea nu este influenţată de tratamentul în acelaşi timp operator sau în doi timpi a tumorii primare şi a metastazei hepatice. Chirurgia într-un singur timp operator are avantajul supunerii pacientului unei singure intervenţii chirurgicale şi un cost mai redus. Totuşi, această strategie trebuie efectuată de echipe experte, pentru pacienţi pentru care se realizează o rezecţie hepatică minoră şi cu riscuri operatorii minime.

În cazul chirurgiei în doi timpi, tumora primitivă este rezecată, iar pacientul este supus ulterior chimioterapiei urmând, în timpul doi operator, tratamentul diseminării secundare hepatice.

Mentha et al. propun rezecţia metastazei hepatice în acelaşi timp operator. Într-adevăr, riscurile complicaţiilor infecţioase sunt de 6 - 15% în chirurgia rectală respectiv 3 - 5% în cancerul de colon (21). Aceste complicaţii întârzie instituirea tratamentului chimioterapic adjuvant şi, implicit, cresc riscul de apariţie a metastazelor. Mai mult, s-a observat o progresie a metastazelor în ficatul de şoarece, urmare a unei scăderi a inhibiţiei angiogenezei care era realizată de tumora primitivă. S-a observat o creştere a densităţii vasculare în jurul leziunii secundare hepatice la om după ablaţia tumorii primitive ceea ce are ca efect o creştere în dimensiuni.

Mentha a realizat un studiu pe 20 pacienţi cu metastaze avansate (boală hepatică bilobară în 70% de cazuri cu o medie de peste 5 metastaze) şi sincrone care au primit un tratament chimioterapic, apoi rezecţie hepatică urmat, în timpul 2 operator, de rezecţia tumorii primitive. S-a obţinut o supravieţuire de 40% la 3 ani. Din cei 20 pacienţi, 4 nu au răspuns suficient la chimioterapie şi au decedat în acelaşi an, evitându-se astfel tratamentul chirurgical inutil. Alţi 16 pacienţi care au răspuns la tratament chimioterapic au avut o supravieţuire de 89% la 3 ani (21).

B. Chirurgie „per primam" sau chimioterapie neoadjuvantă ?

Chimioterapia s-a dovedit a fi benefică în cazul tratamentului metastazelor hepatice non-rezecabile, de aceea se pune problema utilizării ei şi în cazul metastazelor rezecabile.

1. Dacă tumora primitivă este simptomatică, chirurgia este tratamentul cel mai potrivit. Se poate realiza într-un timp sau în doi, cu tratament chimioterapic între ele.

2. Dacă tumora primitivă nu este simptomatică, se poate opta între tratament chirurgical sau chimioterapie neoadjuvantă, cu atât mai mult cu cât tumora este chimiosensibilă. Nu există încă studii prospective randomizate care să arate un beneficiu asupra supravieţuirii în cazul tratamentului chimioterapeutic neoadjuvant, dar este în desfăşurare un studiu EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (22). Acest studiu randomizat, efectuat pe 342 pacienţi, evaluează beneficiile chimioterapiei perioperatorii (6 şedinţe neo-adjuvante şi 6 şedinţe după tratament chirurgical) folosind schema Folfox 4. Dintre aceştia, 303 pacienţi au fost operaţi, 151 au fost supuşi chimioterapiei neoadjuvante, iar 152 fără chimioterapie. Din datele preliminarii se constată o îmbunătăţire a supravieţuirii fără progresie tumorală la 3 ani, 42,2% sub chimioterapie versus 33,2%. Nu au fost raportate cazuri de citotoxicitate hepatică, efectele secundare cele mai importante fiind prezentate în tabelul I.

Nu a fost înregistrat nici un deces în lotul pacienţilor supuşi chimioterapiei. Complicaţiile tratamentului chirurgical au fost cele clasice în acest tip de intervenţie (insuficienţa hepatică tranzitorie, hemoragie, complicaţii pulmonare), într-o proporţie puţin mai mare în cazul pacienţilor supuşi chimioterapiei perioperatorii (25,2% versus 15,9%). Mortalitatea în lotul pacienţilor supuşi tratamentului chirurgical a fost scăzută, înregistrându-se 3 decese (sub 1%) (fig. 2).

TABELUL I
Efecte secundare chimioterapiei (studiul EORTC)

Efecte adverse	Preoperator	Postoperator
Diareea	8,2%	5,2%
Neutropenia	18,1%	34,8%
Neuropatia senzorială	2,3%	9,6%

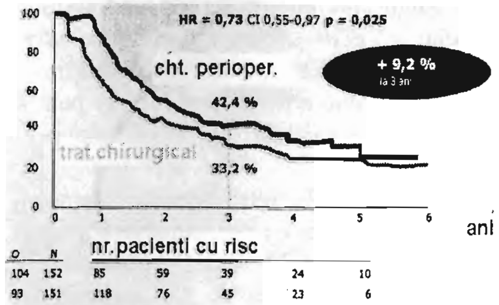


Fig. 2. FOLFOX 4 - perioperator şi chirurgia metastazelor hepatice în cancerul colorectal ; supravieţuire fără progresie la pacienţii rezecaţi.ASCO 2007 - după prezentarea lui Bernard Nordlinger

Chimioterapia poate fi utilă atunci când rezecţia este nesigură, adică atunci când leziunea secundară hepatică se află în contact cu un vas important, când există o margine sau un ficat restant limitat. Chimioterapia are indicaţii şi în metastazele multiple (peste 5 leziuni hepatice). Un studiu retrospectiv efectuat de Blazer et al. pe un lot de 305 pacienţi care au primit chimioterapie urmată de rezecţie chirurgicală a metastazelor arată că gradul de răspuns la chimioterapie influenţează supravieţuirea postoperatorie (23). Supravieţuirea este semnificativ crescută în caz de răspuns complet la chimioterapie neoadjuvantă decât în cazul unui răspuns major (1% la 49% celule reziduale) sau în caz de răspuns minor (peste 50% de celule canceroase restante) (fig. 3).

Studiul lui Adam et al. (24) a ajuns la aceeaşi concluzie: un pacient supus chimioterapiei are o supravieţuire la 5 ani de 12%, în timp ce un răspuns la acest tratament are o supravieţuire de 55% la 5 ani (fig. 4).

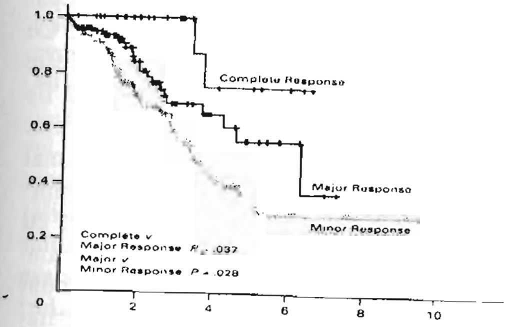


Fig. 3. Curbele de supravieţuire funcţie de răspuns la tratamentul chimioterapic

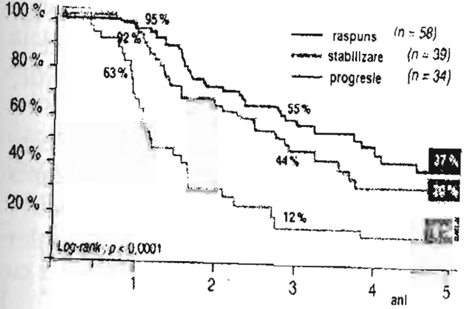


Fig. 4. Supravieţuirea după rezecţia de metastaze hepatice multiple (> 3) în cancerul colorectal în funcţie de răspunsul la chimioterapia preoperatorie

TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE SINCRONE NON-REZECABILE ÎN MOMENTUL DIAGNOSTICULUI

A. Chimioterapia neoadjuvantă

Dacă metastazele sunt importante şi nu vor fi niciodată rezecabile, tratamentul de ales este chimioterapia „paliativă", care poate creşte durata şi calitatea vieţii pacientului. Dacă tumora primitivă este simptomatică, se poate plasa o proteză. O chirurgie agresivă poate limita supravieţuirea. Dacă metastazele hepatice interesează o suprafaţă limitată, se recomandă un tratament chimioterapic numit „de inducţie", cu scopul de la le transforma în rezecabile şi de a realiza ulterior un tratament cu viză curativă.

Adam et al. au realizat un studiu pe un număr de 1439 pacienţi cu metastaze hepatice dintre care 1104 (77%) erau non-reze-

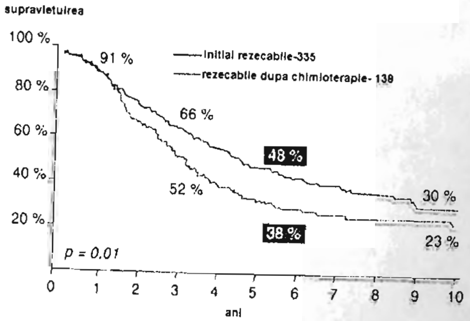


Fig. 5. Supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor operaţi de metastaze hepatice în cancerul colorectal rezecabile per primam sau devenite rezecabile post-chimioterapie (25)

cabile (25). Dintre aceştia, 138 pacienţi (12,5%) au putut fi operaţi după o chimioterapie de primă linie (77%), a doua linie (12%) sau linia a treia (9%). Un tratament chirurgical cu viză curativă a putut fi realizat la 111 pacienţi (80%) şi incomplet la 27 pacienţi (20%). Supravieţuirea globală la 3, 5 şi 10 ani a fost de 52, 33 şi 23% iar supravieţuirea fără recidivă a fost de 30, 22 respectiv 17% (fig. 5).

Este important de a se rezeca toate metastazele deoarece, de cele mai multe ori, tumorile sunt încă active în ciuda unei necroze complete, iar riscul de recidivă este mare. Ficatul trebuie reevaluat periodic. Acelaşi studiu arată că, prin analiza histologică a pieselor de rezecţie a pacienţilor care au primit tratament chimioterapic, 93% dintre aceştia prezentau metastaze active, chiar dacă au răspuns favorabil la tratamentul neoadjuvant.

Există şi alte tehnici care pot transforma metastazele hepatice din nonrezecabile în rezecabile, dar utilizarea lor este limitată:

B. Crioterapia şi radiofrecvenţa

Crioterapia constă în distrugerea metastazelor cu ajutorul temperaturilor care pot ajunge la -180°C. Acest lucru se realizează prin laparoscopie, sonda fiind prea mare (5 mm) pentru a se realiza pe cale percutanată, existând însă şi sonde mai mici (2 mm) (fig. 6) (26).

Radiofrecvenţa realizează necroza metastazelor cu ajutorul temperaturilor de +100°C. Sonda poate fi utilizată pe cale percutanată ghidată echografic (fig. 7) sau computertomografic, prin laparoscopie sau chirurgie deschisă (26).

Fig. 6. Crioterapia peroperatorie

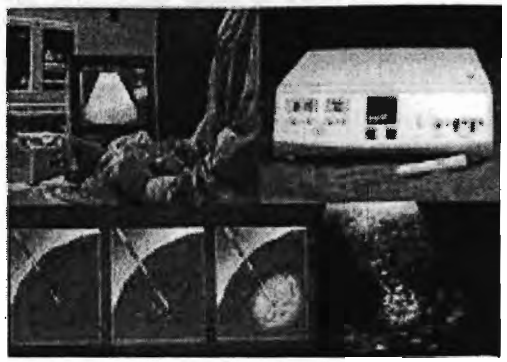


Fig. 7. Radiofrecvenţa percutanată - principiu, materiale utilizate, imagini ecografice

În prezent, gold standard-ul tratamentului cu viză curativă a metastazelor hepatice în cancerul colorectal este rezecţia. Cu toate acestea, atunci când rezecţia nu este posibilă, distrucţia lor „in situ" pare să fie o alternativă în condiţii bine definite. Aceste tehnici se aplică la metastaze mai mici de 3 cm şi la un maxim de 3 leziuni. Prezenţa unui vas important în contact cu metastazele hepatice (vena cavă, trunchiul venei porte şi venele suprahepatice) constituie o contraindicaţie a acestor tratamente. De asemenea, prezenţa în apropiere a unui canal biliar important sau un organ extrahepatic constituie contraindicaţie relativă. Complicaţiile sunt multiple: reacţie pleurală, sângerare sau abces hepatic, leziune de canal biliar, etc.

Nu există încă studii randomizate care să compare aceste două tehnici (crioterapia şi radiofrecvenţa), dar studiile retrospective arată o rată a recidivelor şi a complicaţiilor mai reduse pentru radiofrecvenţă asociat cu un preţ mai scăzut.

C. Embolizarea portală – este folosită în cazul unei metastaze hepatice voluminoase pentru care rezecţia ar lăsa o rezervă hepatică de mai puţin de 30% (fig. 8) (13).

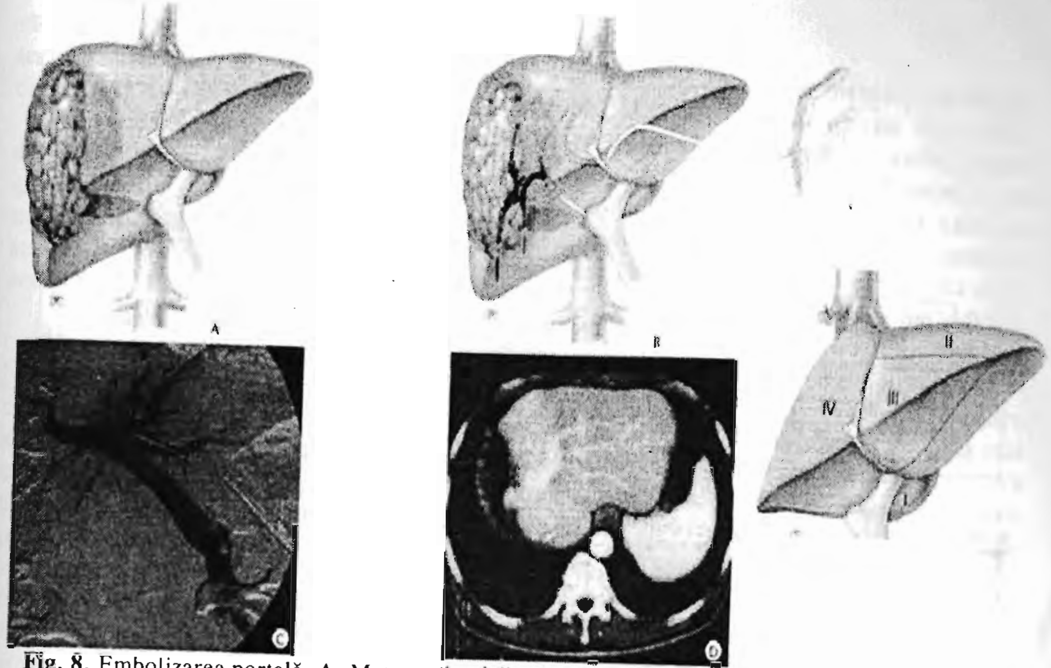


Fig. 8. Embolizarea portală. A. Metastază unică voluminoasă pentru care rezecţia ar determina o insuficienţă hepato - celulară postoperatorie prin insuficienţa parenchimului rezidual. B. Procedeu de embolizare portală - ramurile drepte ale venei porte sunt embolizate. C. Arteriografia arată ocluzia teritoriului portal drept embolizat. D. CT de control după hepatectomia dreaptă. E. segmentele restante

Această tehnică permite obstrucţia arterei ce irigă partea ficatului care conţine metastaze cu ajutorul isobutil-2-cianoacrilat (Histoacryl), permiţând o hipertrofie a ficatului non-tumoral. Volumul hepatic este reevaluat după 5 - 6 săptămâni cu ajutorul CT tridimensionale şi se poate realiza rezecţia chirurgicală dacă hipertrofia este suficientă şi permite păstrarea unui volum hepatic rezidual suficient (fig. 8) (13). Această tehnică poate fi folosită şi dacă leziunile sunt bilobare. Distrucţia sau rezecţia metastazelor în lobul conservat trebuie să se realizeze înaintea emboliei, pentru că metastazele pot creşte în dimensiuni în acelaşi timp cu ficatul.

CHIMIOTERAPIA POSTOPERATORIE

Riscul de recidivă la 5 ani după chirurgia cu viză curativă este de 60 - 70%. În aceste condiţii este necesar un tratament adjuvant celui chirurgical. El ar permite, teoretic, tratamentul unei leziuni microscopice reziduale. Indicaţiile şi utilizarea unei chimioterapii intraarteriale şi/sau sistemice sunt discutabile.

Un studiu retrospectiv efectuat de Biasco şi col. a fost realizat pe 84 pacienţi cu metastaze hepatice sincrone sau o primă recidivă, după o rezecţie completă cu margini de securitate peste 1 cm, cu sau fără chimioterapie postoperatorie (27). Dintre aceştia, 27 pacienţi supuşi chimioterapiei au prezentat o supravieţuire mai mare faţă de cei 57 pacienţi fără tratament postoperator, dar fără diferenţe statistic semnificative.

Kemeny et al. au observat că administrarea unei chimioterapii sistemice dă o supravieţuire de 72% la 2 ani, în timp ce chimioterapia intra-arterială cu 5-FU şi FUDR asociată cu chimioterapie sistemică permite o supravieţuire la 2 ani de 86%.

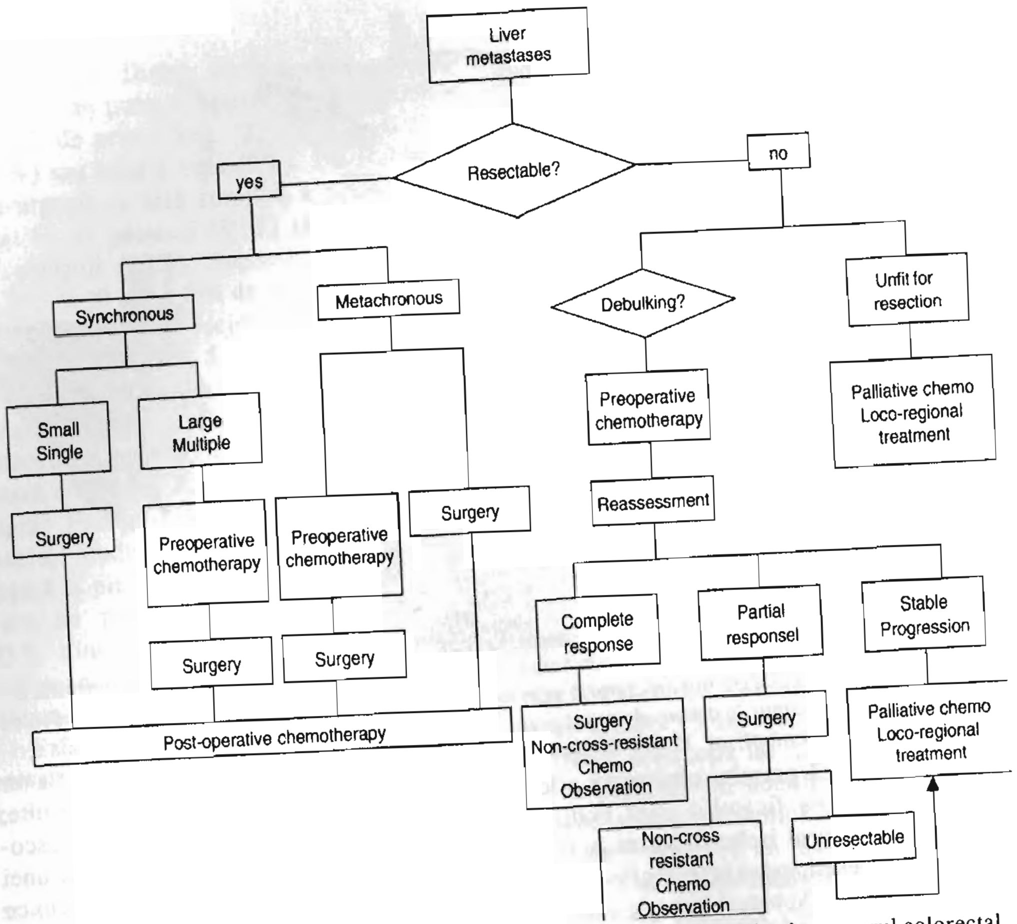

Liver metastases
Resectable?
yes
no
Synchronous
Metachronous
Small Single
Large Multiple
Surgery
Preoperative chemotherapy
Surgery
Preoperative chemotherapy
Surgery
Surgery
Post-operative chemotherapy
Debulking?
Unfit for resection
Preoperative chemotherapy
Palliative chemo Loco-regional treatment
Reassessment
Complete response
Partial responsel
Stable Progression
Surgery Non-cross-resistant Chemo Observation
Surgery
Palliative chemo Loco-regional treatment
Non-cross resistant Chemo Observation
Unresectable

Fig. 9. Atitudinea terapeutică în cazul tratamentului metastazelor hepatice în cancerul colorectal (după Biasco et al.) (27)

Beneficiul este o reducere a recidivelor metastazelor hepatice, cu 90% supravieţuire fără boală hepatică în cazul chimioterapiei intra-arteriale versus 60% în cazul chimioterapiei sistemice singure (28). Beneficiul tratamentului postoperator este arătat şi de studiul EORTC prezentat anterior (22) .

În prezent, atitudinea în majoritatea centrelor de profil constă într-un tratament în „sandwich" la aceşti pacienţi operaţi cu viză curativă.

Biasco et al. propun o atitudine terapeutică, o schemă decizională pentru tratamentul metastazelor hepatice în cancerul colorectal (fig. 9).

- atunci când metastazele sincrone sunt rezecabile, dacă tumora este mică şi izolată, se preferă rezecţie în acelaşi timp operator. Dacă leziunile hepatice sunt multiple şi/sau mari, se preferă chimioterapie neoadjuvantă care permite selecţia cazurilor care vor fi supuse tratamentului chirurgical. O progresie a leziunilor hepatice după chimioterapie exclude un tratament chirurgical. Chimioterapia postoperatorie va fi aplicată pacienţilor cu risc mare de recidivă.

- pentru metastaze nerezecabile, se indică o chimioterapie de inducţie. Dacă metastazele sunt chimiosensibile, se continuă cu tratamentul chirurgical. Dacă metastazele rămân nerezecabile, este indicată chimioterapia paleativă sau tratamente locale: crioterapia sau radiofrecvenţa (27).

Este necesară crearea unei echipe multidisciplinare formate din chirurgi, oncologi, gastro-enterologi şi radiologi pentru a alege tratamentul cel mai potrivit pentru metastazele hepatice sincrone în cancerul colorectal.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Tratamentul metastazelor hepatice ale cancerului colorectal este multimodal (rezecţie, chimioterapie, distrucţie). Rezecţia chirurgicală a metastazelor hepatice sincrone constituie tratamentul de elecţie, el permiţând obţinerea unor rate de supravieţuire de ordinul 40% la 5 ani, net superioare altor tratamente şi mai ales chimioterapiei. Rezecţia metastazelor hepatice reprezintă singurul tratament potenţial curativ, neexistând alternative terapeutice la fel de eficiente, motiv pentru care rezecţia hepatică este standardul în funcţie de care se apreciază eficacitatea oricărei alte metode terapeutice.

Folosirea celorlalte metode (chimioterapia, distrucţia) poate creşte rezecabilitatea metastazelor hepatice şi, astfel, supravieţuirea. Nu există factori limitativi ai rezecţiei, în afară de cantitatea ţi calitatea parenchimului restant. Rezecţia simultană a metastazelor hepatice ţi a cancerului colorectal poate fi realizată cu o morbiditate, mortalitate ţi supravieţuire similare cu ale rezecţiilor amânate. Tratamentul sincron al acestor leziuni este avantajos pentru pacient, dar este însoţit de un procent mai ridicat de complicaţii postoperatorii, în care creşterea ratei fistulei anastomotice, este cel mai important. Mai multe studii au arătat că metastazele hepatice sincrone au un prognostic mai puţin favorabil decât cele metacrone (29,30).

Rezultatele postoperatorii imediate în rezecţiile majore sunt direct proporţionale cu experienţa echipei chirurgicale. Supravieţuirea la distanţă, aplicând schemele de tratament multimodal de care dispunem în prezent, a fost net ameliorată.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. *Globocan 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence wordwide*. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Doci R, Bignami P, Montalto F, Gennari L. Prognostic factors for survival and disease- free survival în hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori* 1995 ; 81 : 143.
3. Fuhrman GM, Curley SA, Hohn DC, Roh MS. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 1995 ; 2 : 537.
4. Kemeny N, Fata F Arterial, portal or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999 ; 6 : 39-49.
5. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J Royal Coll Surg Edinburgh* 1998 ; 43 : 141-154.
6. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks *Arch Surg* 1999 ; 384 : 313.
7. Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Geneic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma : minimum surgicals margins for successful resection. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 833-840.
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999 ; 230 : 309.

9. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59.
10. Elias D, Liberale G, Vernerey D et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900-909.
11. Fong Y, Blumgart LH. Hepatic colorectal metastasis: current status of surgical therapy. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 1489.
12. Popescu I. Rezectia hepatică. In: Popescu I editor. *Chirurgia ficatului*. Bucureşti: Ed Universitară "Carol Davila", 2004, 537-656.
13. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. In: *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*. Paris: Ed. Elsevier Masson 2002, 40-784.
14. Zibari GB, Riche A, Zizzi HC et al. Surgical and nonsurgical management of primary and metastatic liver tumors. *Am Surg* 1998; 64: 211.
15. De Santibanes E, Lassalle FB, Mccormack L et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: post-operative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 196.
16. Purkiss SF, Williams NS. Growth rate and percentage hepatic replacement of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 1036.
17. Kokudo N, Tada K, Seki M et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001; 181: 153.
18. Fancini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer, *Gastroenterology* 1994; 106: 899-906.
19. Levi F, Misset JL, Brienza S, Adam R, Metzger G et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 893-900.
20. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669.
21. Mentha G, Majno P, Rubbia-Brandt L et al. Traitement chirurgical des metastases hépatiques et de la tumeur primitive colorecatle après chimiothérapie néo-adjuvante. *Hépato-Gastro* 2008; 15 (3): 199-206.
22. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
23. Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncolog* 2008; 25: 5344-5351.
24. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contadication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-1064.
25. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A et al. Rescue surgery for unresecable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-658.
26. Adam R, Vibert E. Traitement des metastases hepatiques de cancer colorectal. In: *Encyclopedie Medico-Chirurgicale Gastroenterologie*. Paris: Ed. Elsevier Masson (versiune electronică) 2008.
27. Biasco G, Derenzini E, Grazi GL et al. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certaincies. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 214-228.
28. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048.
29. Weber JC, Bachellier P, Jaeck D. Optiuni terapeutice în tratamentul metastazelor hepatice ale cancerelor colorectale. In: Popescu I editor. *Chirurgia ficatului*. Bucureşti: Ed Universitară "Carol Davila", 2004, 413-424.
30. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 313.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

RECONSTRUCŢIA MAMARA POSTMASTECTOMIE REZULTATE PE 33 CAZURI CONSECUTIVE

Laura Curic[1], B. Azzena[2], F. Bassetto[2], Mihaela Perţea[1], S. Luncă[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Ioan" Iaşi
1.Clinica de Chirurgie Plastică şi Microchirurgie Reconstructivă
3. Clinica de Chirurgie Generală
Università degli Studi di Padova
Ospedale Civile di Padova
3. Clinica di Chirurgia Plastica

POSTMASTECTOMY BREAST RECONSTRUCTION - OUTCOMES ON 33 CONSECUTIVE CASES (Abstract): Nowadays postmastectomy breast reconstruction for breast cancer, seems to receive greater acceptance than in the past due to three important reasons: the improvement of the methods and techniques of plastic surgery; the new improved materials used as breast prosthesis; the better informed patients. The aim of this study is to review the outcomes of breast reconstruction performed for patients with mastectomy for breast cancer. **Material and method**: The medical records of 33 consecutive patients who underwent breast reconstruction, during a one year period, at a large municipal hospital were reviewed retrospectively. The main parameters studied were type of reconstruction, morbidity rate and type and number of reoperations. **Results**: Among 33 patients , a number of 30 patient (90.9%) had theirs breasts reconstructed using a prostesis material and for 3 patients (9.1%) a flap type reconstruction was used. Imediate breast reconstruction was the prefered method of reconstruction. No major complications were noted. Minor complications were present in 4 patients (12,5%): infection (1 case), haematoma (1 case), skin necrosis (1 case), device extrusion due to local infection (1 case). **Conclusions**: Immediate breast reconstruction using expander and implant technique offers very good outcomes with low morbidity rate, excellent cosmetic results and consists in small, reliable and perfect reproductible operations. **Key words**: BREAST RECONSTRUCTION, MASTECTOMY, EXPANDER, PROSTHESIS, FLAP, OUTCOMES

În patologia neoplazică la femeie, cancerul de sân ocupă locul doi ca morbiditate, după cancerul de piele şi locul întâi ca mortalitate, fiind urmat de cancerul pulmonar (1). Cancerul mamar are un impact psihologic major asupra femeii, rezultat al temerii faţă de fatalitatea bolii, precum şi faţă de operaţia de mastectomie, cu repercursiuni asupra vieţii maritale, emoţionale, sociale, profesionale, sânul fiind simbolul feminităţii şi al maternităţii (1). Considerăm că orice femeie care a suferit o mastectomie trebuie informată despre existenţa posibilităţilor reconstructive şi programată pentru acest act chirurgical, act care ar trebui să constituie o verigă indispensabilă în rezolvarea completă a cazului.

Cu treizeci de ani în urmă rezultatele chirurgiei reconstructive mamare erau limitate şi nesatisfăcătoare (1,2). Majoritatea pacientelor afectate de carcinom mamar nu aveau alte alternative decât mastectomia radicală de tip Halsted, intervenţii mutilante, care determinau deformităţi importante şi dificil de corectat.

Astăzi abordarea acestui tip de patologie s-a schimbat radical (2). Obiectivul a devenit tratarea cancerului cu prezervarea, când este posibil, a cât mai multor structuri locale (skin sparing mastectomy) şi reconstrucţia cu diverse tehnici (implant, expander şi implant, lambouri locale pediculate, lambouri libere, reconstrucţia plăcii areolomamare) pentru a reda pacientei cât mai rapid cu putinţă şi într-un mod cât mai fidel, un sân nou care să se adapteze modificărilor naturale induse de procesul de îmbătrânire. Pentru o femeie acest lucru înseamnă recâştigarea integrităţii fizice şi psihice necesare unei reinserţii socio-profesionale adecvate.

Scopul acestui studiu este de a analiza rezultatele obţinute în urma intervenţiilor de reconstrucţie mamară efectuate la paciente care au suferit mastectomii totale sau parţiale pentru cancer de sân.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul analizează un lot de 33 paciente mastectomizate, cu vârste cuprinse între 30-69 ani, operate în Clinica de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă din cadrul Spitalului Civil din Padova în perioada 1 ianuarie-1 noiembrie 2007. Programul complet de reconstrucţie a presupus şi efectuarea unor intervenţii impuse de apariţia complicaţiilor şi intervenţii de retuş, pacientele fiind supuse, dupa caz, de la 1 la 4 intervenţii chirurgicale.

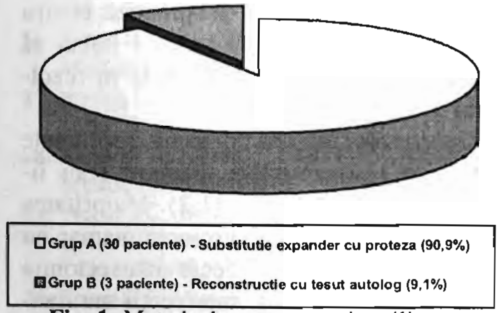


Fig. 1. Metode de reconstrucţie utilizate

Cele 32 paciente au fost divizate în 2 grupuri după cum urmează (fig. 1):

- Grupul A (90,9%) cuprinde 30 paciente care au fost supuse unei intervenţii de substituţie a expanderului cu proteză definitivă şi simetrizare controlaterală. Este oportun să amintim că s-au utilizat pentru reconstrucţie proteze Style 410 din sistemul Matrix Mc Ghan™ (Inamed Aesthetics, Ireland) care permite o amplă şi precisă alegere a protezei în funcţie de exigenţele pacientei şi posibilităţile de reconstrucţie a fiecărui caz în parte.

În lotul de 30 paciente, 3 au fost mastectomizate bilateral iar 27 au fost mastectomizate unilateral, simetrizarea controlaterală fiind obţinută în 6 cazuri prin mastopexie, în 3 cazuri printr-o mastoplastie de reducere cu tehnica McKissock, în 6 cazuri cu o mastoplastie aditivă retromusculară, în 6 cazuri cu mastopexie şi mastoplastie aditivă submusculară, în 5 cazuri nu a fost nevoie de o simetrizare controlaterală, iar într-un caz pacienta a refuzat simetrizarea (tab. I)

Un număr de 5 paciente din acest grup au fost operate în regim de zi pentru reconstrucţia placii areolomamare (PAM) la 5-6 luni distanţă de intervenţia de reconstrucţie mamară şi simetrizare controlaterală. Mamelonul a fost reconstruit cu ajutorul lambourilor locale (tehnica „C-V flap") iar areola prin intermediul unei grefe dermo-epidermice prelevată de pe faţa supero-internă a coapsei.

TABELUL I

Metode de simetrizare controlaterală (lot A)

Pacienţi	Metodă simetrizare
6 pacienţi	Mastopexie
3 pacienţi	Mastoplastie de reducere cu tehnica McKissock
6 pacienţi	Mastoplastie aditivă retromusculară
6 pacienţi	Mastopexie şi mastoplastie aditivă submusculară
5 pacienţi	Nu a fost necesară simetrizarea controlaterală
1 pacient	Pacienta a refuzat simetrizarea
TOTAL 27 pacienţi	

- Grupul B (9,1%) cuprinde 3 paciente care au fost supuse unei reconstrucţii mamare cu ţesut autolog - 1 lambou epigastric inferior (DIEP- Deep Inferior Epigastric Perforator Flap) şi 2 lambouri de mare dorsal (LD – Latissimus Dorsi Flap).

Prima pacientă, în vârstă de 56 ani, mare fumătoare, supusă intervenţiei de reconstrucţie mamară cu lambou DIEP a fost mastectomizată 1 an şi 5 luni înainte de intervenţia de reconstrucţie. A doua pacientă, în vârstă de 53 ani, nefumătoare, supusă intervenţiei de reconstrucţie mamară cu lambou LD a fost mastectomizată 2 ani înainte de intervenţia de reconstrucţie. O a treia pacientă, în vârstă de 50 ani, cu mastectomie stângă efectuată cu 14 ani în urmă (skin sparing mastectomy) şi reconstrucţie mamară imediată cu proteză, a fost reoperată pentru o recidivă. S-a practicat de către chirurgul generalist tumorectomia radicală şi de către chirurgul plastician substituirea vechii proteze cu una nouă Style ST-410 LM poziţionată sub muşchiul mare pectoral în porţiunea cranială. În porţiunea caudală proteza a fost acoperită prin transpoziţia anterioară a unui lambou pediculat de latissimus dorsi.

REZULTATE

Pe lotul de 33 de paciente operate apreciem rezultatele ca fiind foarte bune, morbiditatea înregistrată fiind de 12,5%. Rezultatul estetic a fost considerat de către paciente bun sau excelent în 90% din cazuri.

Nu s-au înregistrat complicaţii imediate majore pe perioada luată în studiu şi nu s-a înregistrat nici un deces.

Au fost înregistrate 4 complicaţii imediate minore (12,5%), survenite în 4 din cele 33 cazuri, toate fiind rezolvate favorabil. Acestea au fost:

- infecţie secundară unei necroze cutanate parţiale apărute la nivelul cicatricii postmastectomie (1 caz din grupul A) care a impus înlăturarea implantului şi înlocuirea acestuia cu un expander la distanţă de 4 luni de la intervenţia de reconstrucţie, după rezoluţia procesului infecţios.
- hematom mamar stâng de 1000 ml (1 caz din grupul A cu mastectomie bilaterală) care a fost evacuat după îndepărtarea protezei. După hemostază atentă a fost reintrodusă proteza.
- necroză cutanată la 2 luni postoperator la nivelul regiunii periombilicale şi la nivelul regiunii abdominale inferioare (prima pacientă, mare fumătoare din grupul B). Intraoperator, în regiunea periombilicală stângă s-a evidenţiat un serom care a fost evacuat, chiuretat şi drenat.
- expunerea protezei mamare la 2 luni postoperator datorită unei infecţii locale în regiunea areolară (1 caz din grupul A cu reconstrucţie PAM). Proteza a fost substituită în acest caz cu un expander Style 133 MV acoperit la nivelul zonei de expunere prin intermediul unui lambou bipediculat de capsulă fibroasă periprotetică până la rezoluţia procesului infecţios.

În alte 5 cazuri din cele 33 menţionate s-a practicat o intervenţie de retuş extern (în 4 cazuri lipofilling al ariilor cicatriciale şi într-un caz , datorită proiecţiei reduse a mamelonului, pacienta a fost supusă unei intervenţii de retuş al PAM la distanţă de1 lună de la prima reconstrucţie).

În figura 2 este prezentat cazul unei paciente care a beneficiat de o mastectomie stângă şi reconstrucţie imediată cu expander. Se remarcă un sân drept mai mic, dar fără ptoză. Expanderul a fost înlocuit cu un implant de silicon (Style ST 410 MM) de 280g, simetrizarea controlaterală realizându-se printr-o mastoplastie aditivă (ST 410 MM de 185g), urmată de reconstrucţia plăcii areolomamare. La 8 luni se poate observa rezultatul foarte bun obţinut în ceea ce priveşte dimensiunile, simetrizarea şi placa areolomamară.

DISCUŢII

Orientarea actuală în ceea ce priveşte reconstrucţia mamară în Clinica de Chirurgie Plastică şi Reparatorie a Spitalului Civil din Padova este următoarea: 1. mastectomie şi introducere de expander, 2.expandare şi introducere implant sau 3. expandare şi ţesut autolog.

Perfecţionarea biomaterialelor şi chirurgia oncologică din ce în ce mai puţin demolitivă au determinat în a doua jumătate a secolului precedent reducerea utilizării tehnicilor reconstructive cu ţesut autolog (7,8,9) în favoarea reconstrucţiei cu expander şi implant, lucru evidenţiat şi de către studiul nostru. (raport de 30:3). Reconstrucţia mamară cu ţesut autolog este utilizată astăzi ca alternativă sau în asociere cu reconstrucţia cu proteză, şi este indicată în cazurile unde este nevoie de un aport de ţesut bine vascularizat cerut de caracteristicile morfologice ale pacientei sau de rezultatele obţinute după chirurgia oncologică.

Tehnica de reconstrucţie mamară cu expander şi proteză prezintă urmatoarele avantaje: 1. tehnică simplă şi cu o mai mare siguranţă de succes, 2. timp operator şi durată de spitalizare mai scurtă, 3. utilizarea de tegument cu caracteristici cromatice, textură şi sensibilite ideale, fără crearea suplimentară de cicatrici în alte regiuni (8). Nu este însă lipsită de limite şi complicaţii, majoritatea fiind complicaţii imediate postoperatorii: hematom, serom, infecţie, dehiscenţa marginilor plăgii, rash cutanat, necroză cutanată cu expunerea implantului, deficit de proiecţie a mamelonului (9). Incidenţa acestora însă este mică (12,5% în cazul acestui studiu) datorită unui planning preoperator atent, tehnică chirurgicală impecabilă şi a unui bun management postoperator (9). Cea mai frecventă complicaţie rămâne contractura capsulară periprotetică tardivă, a cărei incidenţă a scăzut la 2% în urma perfecţionării protezelor mamare (proteze texturizate) (3,9). Dificultatea majoră rămâne crearea unui sân cu caracteristici naturale (ptoză, consistenţă), întrucât proteza, oricât de proiectată ar fi, nu reuşeşte să creeze o proiecţie reală a conului mamar datorită cicatricei postmastectomie, care are o poziţie mediană pe relieful mamar şi care nu poate fi expandată într-o manieră adecvată. În acest mod proteza poate să umple excesiv cadranele superioare fără să compenseze un deficit al rotondităţii laterale. Din acest motiv 4 dintre pacientele luate în studiu au necesitat ulterior o intervenţie de retuş (lipofilling). În final, gradul de satisfacţie al pacientelor în studiul nostru a fost suficient de mare, 90% dintre paciente declarându-se foarte mulţumite de aspectul estetic şi considerând sânul reconstruit ca o „parte naturală a corpului lor", ceea ce confirmă datele din literatură (11).

Utilizarea ţesutului adipos pentru corectarea defectelor volumetrice ale sânului este o procedură descrisă în literatură (10). Rezultatele excelente obţinute cu microchirurgia au stimulat cercetarea de tehnici mai puţin invazive de obţinere a ţesutului adipos în cantităţi apreciabile pentru reconstrucţia mamară. Literatura este săracă în ceea ce priveşte posibilitatea de grefare a unor volume mari de ţesut adipos cu diverse tehnici. Este însă foarte bogată în ceea ce priveşte injectarea de mici cantităţi de lipoaspirat pentru corectarea deformităţilor profilului corporal şi a sânului în special (corecţia cicatricii postmastectomie, corecţia introflexiunilor şi aderenţelor cicatriciale în mai multe planuri, corectarea deformităţilor date de contractura capsulară periprotetică) (4,5). Rezultatele obţinute cu această tehnică au fost per ansamblu satisfăcătoare. Utilizarea ei la nivelul regiunii mamare este încă controversată datorită posibilelor complicaţii datorate unei eventuale liponecroze care poate mima clinic şi radiologic o recidivă de carcinom mamar. Cazurile în care s-a practicat lipofillingul nu beneficiază decât de o documentaţie fotografică, lipsind cea ecografică şi histologică (fig. 2).

Complicaţiile tardive care pot surveni ulterior şi care nu au putut fi enumerate aici din cauza perioadei relativ scurte luate în studiu, sunt: contractura periprotetică a capsulei, distorsionarea poziţiei sanţului submamar, modificarea morfologiei sânului datorită variaţiilor ponderale ale pacientei, deplasarea implantului cu asimetrie, ruptura implantului şi difuzarea siliconului cu procese inflamatorii locale secundare, proiecţie insuficientă a mamelonului, cicatrici inestetice (9).

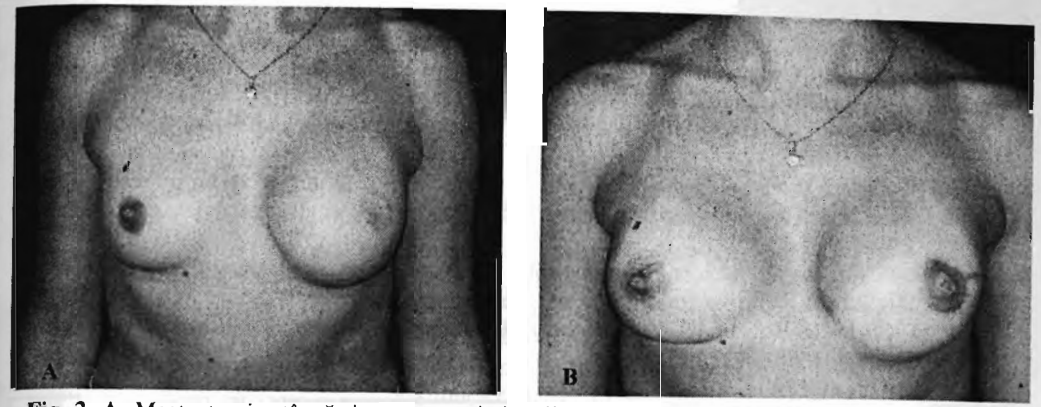


Fig. 2. A. Mastectomie stângă şi reconstrucţie imediată cu expander. Sân drept mic fără ptoză. **B.** Înlocuirea expanderului cu implant de silicon (style ST 410 MM de 280g), simetrizare controlaterală printr-o mastoplastie aditivă (ST 410 MM de 185g), reconstrucţie PAM. Rezultat la 8 luni

CONCLUZII

Metodele de reconstrucţie mamară prezentate anterior s-au dovedit a fi metode valide şi astăzi, dar nu lipsite de riscuri. Astăzi, reconstrucţia mamară cu expander şi implant este metoda cea mai răspândită şi mai populară,fiind o metodă fiabilă cu o rată mică a complicaţiilor, lucru evidenţiat şi de către acest studiu. Pentru marea majoritate a pacientelor, reconstrucţia mamară reprezintă o metodă de primă alegere întrucât le ofera posibilitatea recâştigării aspectului corporal simetric şi a atractivităţii, fără parcurgerea perioadei de stress indusă de amputaţie, cu îmbunătăţirea calităţii vieţii şi reintegrare precoce psiho-socială şi familială.

BIBLIOGRAFIE

1. Carlson GW. Breast Cancer For The Plastic Surgeon. In: . Thorne CH editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition.* Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams&Wilkins, 2007, 621-624.
2. Reavy P, Carthy CM. Update on breast reconstruction in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 61-67.
3. Lauro R, Lauro F. Ipoplasia, Ipotrofia e Ptosi Mammarie. In: Furlan S editor. *Trattato di Tecnica Chirurgica. Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica vol.XVII/3 Parete toracica-Mammella.* Padova: Piccin Nuova Libraria S.p.A, 2003, 1293-1354.
4. Pinsolle V, Chichery A, Grolleau JL, Chavoin JP. Autologous fat injection in Poland's syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 784-791.

5. Witort EJ, Pattarino J, Papucci L et al. Autologous lipofilling : coenzyme Q10 can rescue adipocytes from stress-induced apoptotic death. *Plast Reconstr Surg* 2007 ; 119 : 1191-1199.
6. Veiga DF, Sabino Neto M,. Ferreira LM et al. Quality of life outcomes after pedicled TRAM flap delayed breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2004 ; 57 : 252-257.
7. Atabek U, Barot L, Matthews M et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *N J Med* 1993 ; 90 : 379-382.
8. Rosen PB, Jabs AD, Kister SJ, Hugo NE. Clinical experience with immediate breast reconstruction using tissue expansion or transverse rectus abdominis musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 1990 ; 25 : 249-257.
9. Iwuagwu FC, Frame JD. Silicone breast implants : complications. *Br J Plast Surg* 1997 ; 50 : 632-636.
10. Zocchi ML, Zuliani F. Bicompartmental breast lipostructuring. *Aesthetic Plast Surg* 2008 ; 32 : 313-328.
11. Park AJ, Chetty U, Watson AC. Patient satisfaction following insertion of silicone breast implants. *Br J Plast Surg* 1996 ; 49 : 515-51.

NOUTĂŢI

EFECTELE RADIOPROTECTOARE ALE REC-2001 : O FRACŢIUNE EXTRACTIVĂ SEMIPURIFICATĂ DIN *PODOPHYLLUM HEXANDRUM*

Un număr mare de substanţe de sinteză şi naturale au fost testate pentru evaluarea capacităţii acestora de a diminua efectele adverse pe care radiaţiile ionizante le determină în organismul viu. Utilizarea multor radioprotectoare este însă limitată de efectele toxice pe care le determină la concentraţii terapeutice. Cum radioprotecţia este un fenomen complex care presupune numeroase mecanisme (inactivarea radicalilor liberi, chelatarea ionilor metalici, inhibarea peroxidării lipidice), utilizarea unei singure substanţe pentru a diminua leziunile determinate de radiaţiile ionizante nu este eficientă. Din acest motiv, preocuparea pentru identificarea de noi substanţe cu proprietăţi radioprotectoare este pe deplin justificată. Extractele vegetale conţin un număr mare de componente bioactive cu proprietăţi diferite care, printr-un sinergism de acţiune, pot asigura o radioprotecţie eficientă. *Podophyllum hexandrum* Royale (sin. *Podophyllum emodi* wall) este o plantă care creşte în zona Himalaya fiind mult utilizată în medicina tradiţională chineză şi indiană în tratamentul disfuncţiilor neurologice, afecţiunilor maligne, infecţiilor bacteriene şi virale. REC-2001 este o fracţiune extractivă alcoolică izolată din rizomii acestei plante. Analiza HPLC a acestei fracţiuni extractive a evidenţiat prezenţa derivaţilor lignanici (podofilotoxina, podofilotoxona, izopicropodofilotoxina) şi a unor urme de flavonoide (cvercetol, kemferol, 3-glucozida kemferolului). Pentru evaluarea capacităţii radioprotectoare a REC-2001, animalelor de experienţă li s-a administrat intraperitoneal 10 şi respectiv 15 mg REC-2001/kg cu o oră înainte de expunere la o doză letală de radiaţii gamma (10 G). Animalele au fost ţinute sub observaţie timp de 30 zile. S-a constatat că administrarea unei singure doze de REC-2001 a determinat o rată de supravieţuire de peste 90% comparativ cu lotul netratat la care mortalitatea a fost de 100%. Totodată REC-2001 a crescut activitatea proliferativă a celulelor hematopoetice, a protejat AND-ul timocitelor de stres oxidativ şi a redus procesele de peroxidare lipidică generate de expunerea la radiaţii ionizante. Trebuie menţionat faptul că aceste efecte radioprotectoare au fost semnalate la doze mai mici decât doza maximă tolerată (75 mg/kg). Acţiunea radioprotectoare certă, precum şi indicele terapeutic crescut pledează pentru evaluarea clinică a acestei fracţiuni extractive (Lata M, Prasad J, Singh S, Kumar R et al. Whole body protection against lethal ionizing radiation in mice by REC-2001 : a semi-purified fraction of *Podophyllum hexandrum*. *Phytomedicine* 2009 ; 16 : 47-55).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

TETRALOGIA FALLOT. NOUA ÎNFĂŢIŞARE A UNEI TEHNICI VECHI

H. Suciu[1], R. Deac[1], I. Ţilea[2], R. Neagoe[3], E. Jerzicska[1], Amalia Făgărăşan[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
Institutul de Urgenţă pentru Boli Cardiovasculare şi Transplant
1. Clinica de Chirurgie Cardiovasculară
2. Clinica Medicală III - Compartiment Cardiologie
4. Clinica Cardiologie III Copii
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş
3. Clinica de Chirurgie II

TETRALOGY OF FALLOT - NEW APPEARANCE OF AN OLD TECHNIQUE (Abstract) : Tetralogy of Fallot represents one of the most frequent congenital heart disease in medical practice and a "corner stone" of any paediatric surgical team due to great anatomic and functional variability and clinical aspects. This paper presents a retrospective study of surgical experience in patients with tetralogy of Fallot admitted in Paediatric Cardiovascular Centre of Târgu Mureş, Romania, between 2005, October to 2009, January. **Method** : There where retrospectively studied medical records of patients who undergo a surgical procedure : age, morphologic diagnosis, symptoms and type of surgical procedure, intraoperative data, postoperative follow-up and complications. **Results** : In this period 110 cases of tetralogy of Fallot were operated, 81 total surgical repair (54 primary and 27 secondary procedures) ; also there were performed 29 "palliative" procedures : systemic/pulmonary shunts (eg. Blalock-Taussig). No intraoperative deaths were recorded ; the percentage of in-hospital mortality was 1.8%. **Conclusions** : It's ideal to perform total primary repair of tetralogy of Fallot, especially in the first year of life ; extreme cases (severe hypoplasic pulmonary arteries, emergency cases) benefit from "palliative" procedures. Surgical repair of Fallot tetralogy can be performed, with good results in specialised paediatric cardiac surgery centres. This paper represents the first Romanian clinical study on a large number of patients with tetralogy of Fallot surgically treated.

Key words : TETRALOGY OF FALLOT, PAEDIATRIC CARDIAC SURGERY, SURGICAL REPAIR

În anul 2005, în Târgu Mureş, în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare şi Transplant, s-a înfiinţat Centrul de Chirurgie Cardiacă Pediatrică - care asocia la deja existenta Clinică de Cardiologie Pediatrică, un bloc operator şi o terapie intensivă cardiacă pediatrică. Un aspect care dă greutate cărţii de vizită a oricărui centru de chirurgie cardiacă pediatrică îl reprezintă protocolul de tratament al tetralogiei Fallot şi rezultatele aplicării acestuia, pentru că intervenţiile corective au fost grevate dintotdeauna de o rată mare a mortalitaţii, de până la 30% în anumite studii (1). Am dorit să efectuăm un studiu retrospectiv privind abordarea chirurgicală a tetralogiei Fallot (TF) în centrul nostru de chirurgie cardiacă pediatrică. Au fost studiate : indicaţia, procedurile chirurgicale şi rezultatelor operatorii. Incidenţa afecţiunii se păstrează încă constantă, astfel existând situaţii multiple şi variate care necesită o atenţie sporită multidisciplinară, începând cu medicul de familie, neonatologul, pediatrul sau cardiologul pediatru care depistează afecţiunea şi continuând în serviciul specializat de cardiologie pediatrică. Prevalenţa intervenţiilor chirurgicale efectuate pentru tetralogie Fallot se menţine importantă, în această perioadă ea reprezentând aproximativ 12-13% din totalul numărului de operaţii.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv folosind datele din foile de observaţie ale pacienţilor cu TF operaţi în centrul nostru în perioada octombrie 2005 - ianuarie 2009. S-au colectat date preoperatorii : vârsta pacienţilor, greutatea, diagnosticele anatomice, manifestările clinice ale bolii, indicaţiile chirurgicale şi tipul de corecţie efectuat, datele intraoperatorii, evoluţia postoperatorie în terapia intensivă cardiacă, rata complicaţiilor chirurgicale şi nonchirurgicale, în dorinţa de a susţine cu dovezi rezultatele bune pe care le obţinem în terapia acestei maladii încă aproape exclusiv cu viza chirurgicală.

REZULTATE

Au fost efectuate în această perioadă un total de 110 de intervenţii pentru TF, la un număr de 83 de pacienţi. Dintre acestea 27 au fost intervenţii chirurgicale corective, practicate la pacienţi aflaţi deja în evidenţă, la care s-a optat iniţial pentru o intervenţie paliativă (de obicei datorită caracterului de urgenţă sau datorită hipoplaziei ramurilor pulmonare), urmată de o intervenţie corectivă secundară. Majoritatea acestor pacienţi au prezentat TF tipică, deşi au fost întâlnite 12 cazuri (16,6%) de Fallot extrem, 7 cazuri (9,7%) de ventricul drept cu cale dublă de ieşire tip Fallot (DORV) şi 5 cazuri (6,9%) de Fallot cu atrezie pulmonară (AtP).

Din cele 110 intervenţii chirurgicale, 81 (73,6%) au fost reprezentate de corecţii totale (primare sau secundare), iar 29 (26,4%) au fost intervenţii chirurgicale paliative, de tip „shunt" sistemico-pulmonar central sau periferic. Perioada medie la care s-a efectuat intervenţia curativă după prima intervenţie paliativă pentru pacienţii incluşi în programul centrului a fost de 10 luni.

Nu s-au înregistrat decese intraoperatorii. A existat 1 deces postoperator precoce (0,9%) la un pacient considerat a prezenta corecţie marginală (condiţii anatomice extreme). Mortalitatea intraspitalicească a fost completată de 1 deces postoperator tardiv datorat unei complicaţii pulmonare infecţioase (procedura paliativă – "shunt" sistemico-pulmonar). Mortalitatea totală intraspitalicească a fost de 1,8%, comparabila cu cea raportata in literatura de specialitate (1).

DISCUŢII

Manifestările clinice ale afecţiunilor au întrunit pleiada clinică tipică, de la pacienţi cu acuze cronice (retard staturo-ponderal, cianoză perioronazală, degete hipocratice, etc) până la pacienţi nou născuţi cu forme extreme, cu crize hipoxice severe, care au necesitat management urgenţă.

Din punct de vedere cronologic, cele 81 de intervenţii s-au desfăşurat astfel : în 2005 (3 luni) 3 intervenţii, 1 corecţie totală secundară şi 2 intervenţii paleative (66%), în 2006 – 30 de intervenţii, 19 corecţii totale (1 corecţie totală secundară) şi 11 paliaţii (36,6%), în 2007 – 35 intervenţii, 25 corecţii totale (11 corecţii totale secundare) şi 10 paliaţii (28,5%) iar în 2008 s-au practicat 42 intervenţii chirurgicale, dintre care 36 intervenţii chirurgicale corective (14 corecţii totale secundare) şi 6 intervenţii chirurgicale paliative (14,2%). Se observă tendinţa de creştere a numărului de intervenţii chirurgicale în timp, cu scăderea concomitentă a numărului "shunt"-urilor sistemico-pulmonare raportată la numărul de operaţii de pe anul respectiv. Numărul corecţiilor totale secundare în timp a crescut, fapt explicat prin cuprinderea pacienţilor cu paliaţii pentru TF în programul de tratament şi programarea acestora pentru intervenţia chirurgicală curativă secundară la un interval scurt, sub 1 an (2).

În ce priveşte împărţirea pe sexe, 69 de intervenţii s-au practicat la băieţi şi 41 la fetiţe, prezentând un raport al incidenţei de 1,68 : 1 în favoarea sexului masculin. Din totalul de pacienţi trataţi secvenţial 9 au fost de sex masculin şi 18 de sex feminin, dovedind o incidenţă crescută a intervenţiilor paliative la sexul feminin.

Vârsta medie a pacienţilor supuşi intervenţiei chirurgicale a fost de 1,93 ani (număr mic de intervenţii), 2,4 ani, 2,3 ani şi 2 ani pentru anii 2005, respectiv 2006, 2007, 2008 (3). Vârsta medie raportată la fiecare an pentru intervenţiile curative a fost de 1,1 ani în 2005, respectiv 3,9 ani, 3,2 ani şi 2,9 ani pentru 2006, 2007, 2008. Din punct de vedere al intervenţiilor chirurgicale paliative, în 2005 vârsta medie la care s-a practicat paliaţia a fost de 2,7 ani, urmând ca să scadă vertiginos în următorii ani la 1 an (2 pacienţi peste 1 an) în 2006, 1,5 ani în 2007 şi 1,1 ani în 2008 (4). Creşterea uşoară a vârstei medii la care s-a efectuat intervenţia paliativă se explică prin creşterea numărului de corecţii totale secundare, care evident se practică la pacienţi mai în vârstă decât cele primare. Se observă o tendinţă către corecţia chirurgicală curativă timpurie, cu o incidenţă relativ mică a intervenţiilor paliative („shunt"-uri sistemico-pulmonare), cu o prevalenţă a corecţiilor primare dar şi intervenţii corective secundare.

Din punct de vedere al greutăţii, în 2006 greutatea pacienţilor a fost între 3,3 şi 34 kg, cu o medie de 11,5 kg, în 2007 între 3,0 şi 38 kg, cu o medie de 9,5 kg, iar 2008 între 2,6 şi 28 kg, cu o medie de 8,2 kg, observând în evoluţie o scădere constantă a greutăţii pacienţilor la momentul prezentării, datorită creşterii adresabilităţii grupelor mici de vârstă în contextul abordării corecţiilor primare la grupa de vârstă sub un an. A crescut de asemenea adresabilitatea urgenţelor neonatale, inclusiv pacienţi prematuri, la care s-au efectuat procedee paliative (4).

Tehnica chirurgicală preferată cu viza curativă a fost închiderea defectului septal ventricular (DSV) cu petec din pericard heterolog, rezecţie infundibulară transtricuspidiană şi limitată transpulmonară, respectiv transventriculară dreaptă şi utilizarea petecului monocusp transanular sau valvotomie pulmonară în cazurile păstrării inelului pulmonar (5). Evident aceasta vizează cazurile de TF tipică, care reprezintă majoritatea. Alte tehnici chirurgicale au fost utilizate pentru tratamentul cazurilor de TF extremă, cum sunt DORV şi AtP, constând în special din utilizarea petecului de închidere a DSV pentru redirijarea fluxului sanguin în vasele mari, reconstrucţii ale tractului de ejecţie ale ventriculului drept, ale joncţiunii ventricul drept (VD)- artera pulmonară (AP), valvotomie pulmonară, plastii de lărgire sau reducţionale de AP, utilizarea de conducte valvulate VD-AP, plastii de lărgire ale ramurilor pulmonare (2).

Cele mai frecvent întâlnite afecţiuni care se asociază cu TF şi necesită atenţie intraoperatorie au fost reprezentate în lotul nostru de defectul septal atrial (ostium secundum sau sinus venosus), canal arterial persistent, foramen ovale persistent, insuficienţa mitrală prin „cleft" de valvulă mitrală, respectiv modificări patologice determinate de afecţiunea de bază, insuficienţa tricuspidiană, insuficienţa mitrală, prezenţa de ramuri ale circulaţiei colaterale aorto-pulmonare şi care evident necesită proceduri chirurgicale specifice.

Tehnica de închidere a defectului septal ventricular se bazează pe utilizarea petecului din pericard heterolog. Petecul se suturează în funcţie de situaţie cu fire izolate armate, fir continuu sau combinarea celor 2 tehnici, prin abord transtricuspidian (2).

În ce priveşte rezecţia infundibulară,

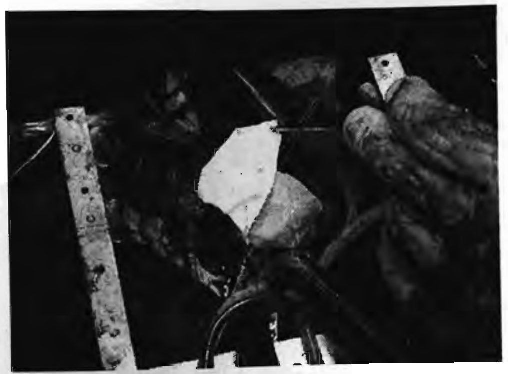


Fig. 1. Ventriculotomie dreaptă cu secţionarea inelului pulmonar

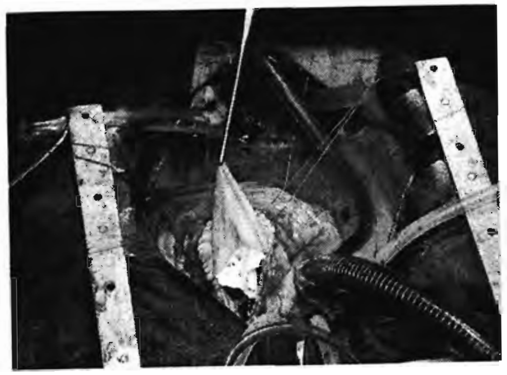


Fig. 2. Sutura în „sandwich" a petecului din pericard şi a valvulei posterioare de Gore-tex

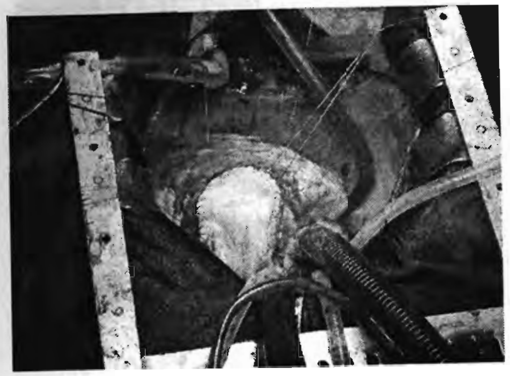


Fig. 3. Aspect final după reconstrucţia tractului de ejecţie VD

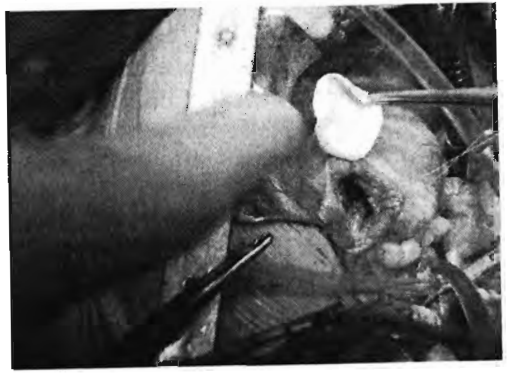


Fig. 4. Ventriculotomie dreaptă cu păstrarea inelului valvei pulmonare

aceasta s-a realizat cel mai frecvent transpulmonar şi/sau transventricular drept însă atunci când condiţiile au permis s-a preferat soluţionarea transtricuspidiană (6).

Plastia de lărgire a stenozei pulmonare s-a efectuat cel mai frecvent prin utilizarea unui petec transanular (monocusp - petec de pericard heterolog cu valvulă de Gore-tex ataşată prin sutură - fig. 1, fig. 2, fig. 3, fig. 4). În 2005, singurul caz de corecţie totală s-a efectuat prin utilizarea unui petec transanular, în 2006 incidenţa utilizării petecului transanular a fost de 79%, în 2007 de 80% iar în 2008 de 75%, ceea ce dovedeşte predilecţia pentru utilizarea acestei tehnici, care este rezervată cazurilor cu inel pulmonar hipoplazic (cu scor Z calculat ≤-2) (7). În experienţa noastră, preferăm ori de câte ori este posibil păstrarea inelului pulmonar, datorită incidenţei mai reduse a sindromului de debit cardiac scăzut postoperator la aceste cazuri, chiar dacă aceasta a însemnat în 8 cazuri (10%) dintre corecţii, reintrarea în perfuzie şi sacrificarea inelului pulmonar. În astfel de situaţii s-a acceptat un gradient rezidual maxim de 40 mmHg. Ca variante tehnice s-au utilizat de asemenea valvotomia pulmonară, plastii de lărgire ale ramurilor pulmonare, care nu afectează inelul pulmonar, cu următoarele incidenţe anuale 0%, 15,5%, 16% şi 25% (2005 - 2008)(8). O altă soluţie, mai rar întâlnită în cazuistica noastră, este folosirea plastiei de lărgire a tractului de ejecţie al ventriculului drept, aşa numita plastie infundibulară însoţită sau nu de valvotomie pulmonară (3,5% din totalul de intervenţii).

La pacienţii care sunt supuşi intervenţiilor chirurgicale paliative („shunt"-uri sistemico-pulmonare) se pot utiliza de asemenea mai multe tehnici chirurgicale. Metoda chirurgicală de elecţie la pacienţii cu TF tipic de creare a unui „shunt" sistemico-pulmonar o reprezintă „shunt"-ul Blalock-Taussig modificat. Există însă numeroase situaţii în care arborizaţia circulaţiei pulmonare, patul circulator pulmonar sunt afectate de modificări în speţă de calibru, ceea ce implică abordarea mai "fiziopatologică" a problematicii „shunt"-ului sistemico-pulmonar. De aici şi varietatea de tehnici chirurgicale utilizabile în diverse situaţii, de la „shunt"-urile centrale intrapericardice între aortă şi trunchiul pulmonar, la „shunt"-urile periferice efectuate după plastii de lărgire ale ramurilor pulmonare sau în hilul pulmonar, asociate sau nu cu unifocalizarea de colaterale sau ligatura acestora.

În cazuistica noastră sunt prezente toate clasele de "shunt"-uri sistemico-pulmonare, atât intra cât şi extrapericardice, atât centrale cât şi periferice, efectuate chiar şi în circulaţie extracorporeală. Majoritatea însă o deţine totuşi „shunt"-ul Blalock-Taussig modificat, predominant stâng în 87,5% din cazuri, drept în 8,3 % din cazuri şi "shunt"-uri centrale intrapericardice în 4,1% din cazuri. Cel mai frecvent s-au utilizat protezele de Gore-tex cu diametre de 4 mm (54,1%), cu extreme între 3 mm şi 6 mm. În practica noastră, alegerea dimensiunii protezei s-a efectuat în funcţie de grupa de vârstă, greutate şi diametrul ramurilor pulmonare astfel : greutate sub 3 kg - 3mm, între 3 şi 5 kg - 3,5mm, între 5 şi 10 kg - 4 mm, iar peste 10kg, individualizat pentru pacient s-au utilizat proteze de 5 şi 6mm diametru (2).

Toţi pacienţii au prezentat date hemodinamice postcorecţie acceptabile, cu numai câteva situaţii marginale (atinse din dorinţa de prezervare a inelului pulmonar, raport presional VD/VS maxim admis fiind 0,45).(8) Necesarul inotropic postoperator a constat din asocierea Dobutamină şi Adrenalină în majoritatea cazurilor (60%), Dobutamină (35%), Adrenalină (4%), altele (1%). Sindromul de debit cardiac scăzut este constant însă manifestarea lui clinică (evidenţa sau dimpotrivă cu alura infraclinică) poate fi influenţată. Incidenţa sindromului de debit cardiac scăzut cu manifestare severă a fost prezentă în 7 cazuri din totalul de intervenţii chirurgicale corective, predominant la cazurile la care s-a sacrificat inelul arterei pulmonare, reprezentând 12,2%. Marea majoritate a pacienţilor însă reuşesc să treacă peste perioada "critică" datorată rezecţiei miocardice, de multe ori diagnosticul susţinându-se numai paraclinic.

Necesarul de ventilaţie mecanică postoperatorie a fost în medie de 26 de ore în 2006, cu o perioadă de 12 ore de ventilaţie mecanică (VM) la pacienţii cu „shunt"-uri sistemico-pulmonare respectiv de 35,6 ore la pacienţii cu corecţii totale în circulaţie extracorporeală. În 2007, aceste date s-au modificat astfel : 33 ore pentru medie totală, 37 ore pentru pacienţii cu „shunt"-uri sistemico-pulmonare şi 32 de ore pentru pacienţii cu corecţii totale. Pentru anul 2008, media totală a perioadei de ventilaţie mecanică a fost de 35 de ore, cu o medie pentru pacienţii cu „shunt" sistemico-pulmonar de 41 de ore iar pentru pacienţii cu corecţii totale cu o medie de 28 de ore. După cum se observă, în timp s-a produs inversarea necesarului de ventilaţie mecanică în defavoarea pacienţilor cu „shunt"-uri sistemico-pulmonare, ceea ce subliniază starea critică a pacienţilor care ajung la proceduri paliative în ultima perioadă (1).

Durata de staţionare în terapia intensivă cardiacă pediatrică este un alt criteriu important de evaluare a eficienţei tratamentului chirurgical al pacienţilor cu TF. Dacă în 2006 aceste cifre arătau (în medie) 5 zile, cu 3,6 zile pentru pacienţii cu „shunt”-uri sistemico-pulmonare şi 6,25 pentru pacienţii cu intervenţii corective, în 2007 am obţinut o medie generală de 5,6 zile (dintre care 1 pacient care a necesitat 23 zile de spitalizare în terapie pentru o complicaţie nonchirurgicală); pacienţii cu paliaţii au staţionat 3 zile în terapie intensivă iar cei cu proceduri corective au staţionat 6 zile în medie în terapie intensivă. În 2008, media globală este aproape similară cu cea din anul anterior, 5,8 zile, situaţie care se repetă şi în cazul pacienţilor cu „shunt”-uri sistemico-pulmonare (3,8 zile) şi cei cu intervenţii corective totale - 6 zile (9).

Alte complicaţii chirurgicale post corecţie totală ale TF sunt reprezentate de defect septal rezidual postcorecţie, situaţie întâlnită şi în lotul nostru de pacienţi, un singur pacient necesitând reintervenţie în vederea soluţionării „shunt”-ului intracardiac rezidual (1,7%), celălalt caz fiind cu “shunt” minim, fără implicaţie hemodinamică şi care l-am considerat fără indicaţie de tratament chirurgical (9).

Complicaţii chirurgicale rare au constat în hemotorace (2 cazuri), chilotorace (3 cazuri) respectiv hemoperitoneu (dializa peritoneală instituită postoperator - 1caz), ele fiind însă sporadice.

La un caz de „shunt” sistemico-pulmonar s-a produs postoperator precoce trombozarea „shunt”-ului (4,1% din totalul de „shunt”-uri sistemicopulmonare efectuate), ceea ce a impus reintervenţia. Cauza probabilă a trombozei o constituie patul circulator pulmonar precar urmat de inadvertenţa între dimensiunile şi localizarea „shunt”-ului şi capacitatea circulatorie pulmonară.

Complicaţiile plăgii chirurgicale au fost prezente la un număr de 12 pacienţi (14,8%), în 4 cazuri efectuându-se sutură secundară (4,9%). Această complicaţie chirurgicală nu influenţează mortalitatea pacienţilor. În lotul studiat, vârsta sub 1 an reprezintă un factor favorizant pentru apariţia dehiscenţei de plagă.

Drenajul toracic înregistrat la pacienţi postoperator a fost în medie de respectiv 83 ml, 94,4 ml, 64 ml şi 72 ml în cei 4 ani studiaţi iar necesarul transfuzional a fost de 24 ml, 24 ml, 16 ml şi 14 ml de masă eritrocitară în medie pentru toate intervenţiile chirurgicale efectuate în 2005 respectiv 2006, 2007, 2008. Este evidentă tendinţa de scădere a necesarului transfuzional în timp, ceea ce denotă o mai bună coordonare a metodelor de evitare a pierderilor sanguine. Aici amintim utilizarea cu frecvenţa crescută a cell-saverului intraoperator, a utilizării hemofiltrării şi a ultrafiltrării clasice şi modificate de rutină, utilizarea cardioplegiei cu sânge la pacienţii cu volum circulant mic (1).

Deşi nu constituie subiectul acestei prezentări, trebuie amintite şi complicaţiile postoperatorii nonchirurgicale care afectează evoluţia pacientului. Cea mai frecvent întâlnită complicaţie este infecţia respiratorie, întâlnită la 0 cazuri în 2005, 3 cazuri în 2006 (10%), 3 cazuri în 2007 (8,5%) şi 1 caz în 2008 (2,6%), cu o incidenţă totală de 8,6%, care a generat şi 1 deces postoperator tardiv. Alte complicaţii nonchirurgicale mai frecvente sunt reprezentate de trombocitopenie, infecţii sistemice (citomegalovirus), infecţii urinare, accident vascular cerebral hemoragic postoperator, insuficienţa renală acută (după sindromul de debit cardiac scăzut)(8).

CONCLUZII

Intervalul ideal actual de vârstă la care se efectuează corecţia primară este de 6-9 luni, cu un procent încă scăzut de corecţii sub vârsta de 6 luni în serviciul nostru şi cu o prevalenţă a pacienţilor care la momentul corecţiei au aproape 9 luni sau chiar spre 1 an (10). Procedeele paliative (“shunt” sistemico-pulmonar) au fost efectuate pacienţilor care au prezentat artere pulmonare hipoplazice sau au fost operaţi de urgenţă în condiţii de instabilitate hemodinamică şi respiratorie. De rutină se încearcă păstrarea inelului pulmonar, în condiţiile unui gradient rezidual postcorecţie maxim sub 40 mmHg. Incidenţa complicaţiilor postoperatorii în serviciul nostru este acceptabilă şi concordantă cu literatura de specialitate. Experienţa obţinută în domeniul tratamentului chirurgical al TF şi nu în ultimul rând al terapiei postchirurgicale, intensive, a permis efectuarea unor paşi importanţi către terapia curativă de primă intenţie care să minimizeze complicaţiile specifice bolii care apar în timp, şi implicit oferind o mai bună recuperare a pacientului. Pentru a realiza acest deziderat, trebuie atinse 2 ţeluri îmbinate: realizarea cât mai precoce a corecţiei totale fără creşterea sau dimpotrivă cu scăderea ratei morbidităţii şi mortalităţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Vobecky SJ, Williams WG, Trusler GA et al. Survival analysis of infants under age 18 months presenting with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 56 (4) : 944–949.
2. Fraser CD, Jr, McKenzie ED, Cooley DA. Tetralogy of Fallot : surgical management individualized to the patient. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 (5) : 1556–1561.
3. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 (2) : 494–500.
4. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life : late results. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 (1) : 133–138.
5. Stewart RD, Backer CL, Young L, Mavroudis C. Tetralogy of Fallot : results of a pulmonary valve-sparing strategy. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 80 (4) : 1431–1438.
6. Airan B, Choudhary SK, Kumar HV et al. Total transatrial correction of tetralogy of Fallot : no outflow patch technique. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 (4) : 1316–1321.
7. Wu Q. Indication and technique of total correction of tetralogy of Fallot in 228 patients. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 (6) : 1769–1774.
8. Starnes VA, Luciani GB, Latter DA, Griffin ML. Current surgical management of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 (1) : 211–215.
9. Caspi J, Zalstein E, Zucker N et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 (4) : 1344–1348.
10. Tamesberger MI, Lechner E, Rudolf Mair R, Hofer A, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Early primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than four months of age. *Ann Thorac Surg* 2008 ; 86 (6) : 1928–1935.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CONSIDERAŢII ANATOMO-LEZIONALE, ETIOLOGICE ŞI CLINICE ÎN TRAUMATISMELE APARATULUI URINAR

I. Velenciuc, N.S. Romedea, Natalia Velenciuc, S. Luncă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Ioan" Iaşi
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

URINARY TRACT TRAUMA: ANATOMO-LESIONAL, ETIOLOGICAL AND CLINICAL CONSIDERATIONS (Abstract): Urinary tract injuries are rare lesions and account for about 3%, of all injuries and 10% of abdominal trauma injuries. The aim of this study is to review retrospectively a series of patients with urinary tract injuries treated in a general surgery clinic. **Material and methods**: A series of 41 consecutive patients with urinary tract trauma who hospitalized in Surgery Clinic of "St. John" Hospital of Iaşi during a 7 years period (January 2002 - December 2008). The main analyzed variable was age, mechanism of injury, anatomical site of injury, associated injuries, and methods of treatment, morbidity and mortality. **Results**: Urinary tract injuries accounted for 3.2 % of all abdominal trauma injuries. Adults males were more affected with 90,2% of cases. Traffic road accident and falls represented over 50% of cases. Renal trauma were present in 73.7% of cases, and associated lesions were present in all cases. Conservative treatment was applied for 24 patients (58.5%), nephrectomy (total or partial) was performed in 9 cases, suture of the urethra 1 case, suture of the urinary bladder 5 cases and cystostomy in 3 cases. Conservative treatment failed in 24 cases (58.5%), urinary complications were present in 8 patients (19.5%) and one patient died due to associated lesions. **Conclusions**: Urinary tract injuries are rarely encountered in trauma settings, to a high index of suspicion is necessary to establish the diagnosis. Renal trauma is the most fervently lesions and conservative treatment represent feasible solution for these. **Key words**: ROAD INJURIES, URINARY TRACT, KIDNEY

Leziunile traumatice urinare sunt reprezentate de plăgile abdominale penetrante, situate în zona lombară sau la nivelul flancurilor, de traumatismele abdominale închise (lovire cu corpuri dure - agresiuni, accidente rutiere, accidente sportive etc.), ca şi cauzele iatrogene. Traumatismele realizează o paletă lezională variată, a cărei cunoaştere este deosebit de importantă pentru practician.

Accidentele de circulaţie se află între primele cauze traumatice, cel mai frecvent fiind *politraumatismul,* când pacientul prezintă focare lezionale multiple, cu niveluri ridicate de gravitate şi dificultăţi diagnostice şi terapeutice (1,2,3,4,5). În majoritate, leziunile aparatului urinar nu implică un risc vital imediat, dar, ignorate sau minimalizate, pot modifica evoluţia şi prognosticul pacientului (3,6).

Scopul studiului este de a evalua incidenţa traumatismelor izolate ale aparatului urinar şi ale componentelor sale, din cadrul politraumatismelor, aspectele anatomo-lezionale, leziunile asociate şi, de asemenea, posibilităţile terapeutice cele mai adecvate.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul nostru retrospectiv, au fost incluşi 41 pacienţi cu traumatisme ale aparatului urinar, asistaţi în Clinica de Urgenţe Chirurgicale a Spitalului de Urgenţă "Sf. Ioan" din Iaşi, în intervalul ianuarie 2002 - decembrie 2008.

Cazurile cu leziuni izolate ale aparatului urinar au fost tratate în clinica de urologie, iar copiii au fost internaţi în serviciile de chirurgie pediatrică.

Informaţiile au fost acumulate pe baza studierii foilor de observaţie şi protocoalelor operatorii. S-au luat în studiu vârsta, sexul, mecanismul de producere a traumatismelor, localizarea anatomică a leziunilor, asocierile lezionale în cadrul politraumatismelor, tratamentul, complicaţiile şi recuperarea imediată şi la distanţă a pacienţilor cu leziuni urinare.

REZULTATE

În perioada luată în studiu, din cei 1283

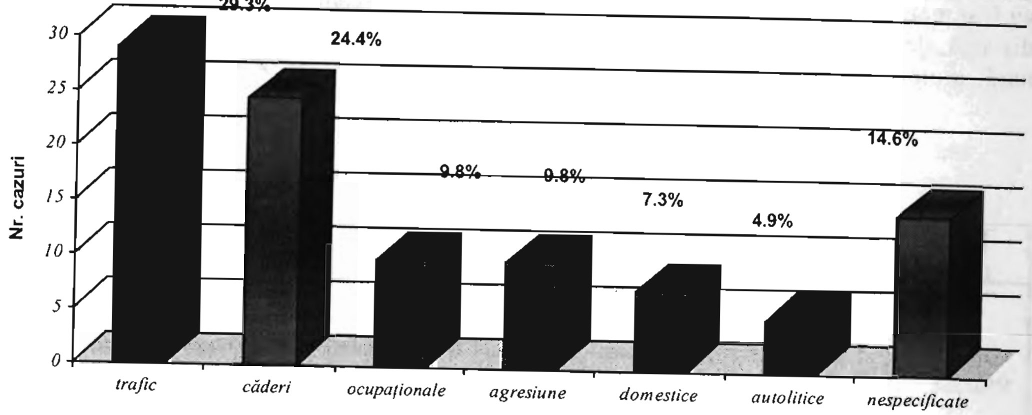


Fig. 1. Repartiţia pe categorii de accidente a unui lot de 41 cazuri asistate în Clinica de Urgenţe Chirurgicale, Spitalul "Sf. Ioan", Iaşi

TABELUL I

Distribuţia pe grade de severitate a leziunilor renale, pe un lot de 30 pacienţi

Gradul	Leziunile renale	Nr.	%
I	*Contuzie renală. Hematom subcapsular neexpansiv, fără rupturi ale parenchimului*	*7*	*23,3*
II	*Hematom perirenal neexpansiv, ruptură renală cu profunzime sub 1 cm, fără interesare pielo-caliceală*	*15*	*50*
III	*Ruptură renal cu profunzime peste 1 cm, fără rupturi ale sistemului pielo-caliceal*		
IV	**A.** *Ruptură renală care interesează corticala, medulară şi sistemul pielo-caliceal.* *Vascular: Leziune de arteră sau venă renală, cu hemoragie oprită în momentul examinării*	*5*	*16,6*
	B. *Ruptură renală care interesează corticala, medulara şi sistemul pielo-caliceal* *Vascular: Leziune de arteră sau venă renală, cu hemoragie oprită în momentul examinării*	*2*	*6,6*
V	*Dilacerare, explozie renală* *Vascular: Avulsie totală de hil, cu devascularizare renală*	*1*	*3,33*
	Total	*30*	*100*

pacienţi cu traumatisme abdominale, asistaţi în cei 7 ani, incidenţa leziunilor urinare s-a înregistrat la 41 cazuri (3,19%). Grupurile de vârstă cele mai afectate au fost 30-60, cu limite între 19 şi 87 ani. Din total, 37 (90,2%) au fost bărbaţi şi 4 (9,8%) femei. Repartiţia traumatismelor urinare după mecanismul de producere a evidenţiat că, pe primul loc, s-au situat accidentele rutiere (fig. 1).

Analiza celor 41 cazuri luate în studiu a stabilit că leziunile de la nivelul rinichiului au fost majoritare (73,7%), urmate, la mare distanţă, de cele care interesează vezica urinară, uretra, ureterele sau variate asocieri.

Folosind clasificarea adoptată de Asociaţia Americană de Chirurgie Traumatologică (2,5), care distinge 5 categorii de severitate, leziunile traumatice renale studiate de noi, au fost incluse, prioritar, în primele trei grade de severitate (tab. I).

Comparativ, cele mai frecvente (66,6%) au fost leziuni de grad II-III

ruptura renală din gradul III, afectând o parte din rinichi sau numai un pol renal. În cazul nostru, asocierile lezionale au realizat un polimorfism semnificativ (tab. II).

Pentru diagnosticul leziunilor urinare, principalul element orientativ a fost examenul clinic, care a evidenţiat contextul accidentului, sugestiv pentru întreaga serie de bolnavi.

TABELUL II

Distribuţia primară şi asocierile lezionale pentru un lot de 41 pacienţi

Leziune primară	ASOCIERI LEZIONALE
Rinichi	Fracturi costale (9) Fractură claviculă (1) Hemopneumotorax (1) Pneumomediastin (1) Contuzie pulmonară (1) Contuzie toraco-abdominală (13) Hematom retroperitoneal masiv (1) Contuzie splină (5) Contuzie hepatică (3) Lacerații enterale (1) Perforație colică (1) TCC (3) Leziune de coloană (2) Contuzie toraco-lombară (8) Serom costo-iliac (1) Fractură membru pelvin (2) Sarcină luna a V-a cu hematom utero-placentar şi făt mort (1) Ruptură de pachet femural (1)
Ureter	Plagă deschisă a organelor genitalelor externe (1)
Vezică	Contuzie renală (2) Hemoperitoneu (1) Leziune splenică (1) Leziune hepatică (1) Fracturi costale multiple (1) Fractură coloană (1) Fractură de bazin (2) Fractură membru pelvin (1)
Uretră	Hematom renal (1) Fractură coloană (2) Transecţiune medulară (2) Fractură de bazin (4) Fractură de femur (1) Leziune rectală (1) TCC (1)

TABELUL III

Categoriile tratamentului chirurgical, impuse de gravitatea leziunilor traumatice

Leziune primară	TRATAMENT CHIRURGICAL
Rinichi	Nefrectomie de hemostază (5) Nefrectomie parţială (4) Splenectomie (4) Conservare splină (meşaj) (2) Evacuare de hematom retroperitoneal (4), din care (1) masiv ; Sutură hepatică (1) Enterorafii multiple (1) Colorafie sigmoidiană (1) Pleurostomie de drenaj (1) Histerectomie subtotală (1)
Ureter	Sutură protejată (1)
Vezică	Cistorafie (5) Amputaţie de coapsă de necesitate (1)
Uretră	Cistostomie (3) - cazurile au fost transferate în Clinica de Urologie, când situaţia a permis

În ceea ce priveşte explorările complexe, acestea au fost indicate ţintit, în raport cu datele anamnestice, de mare interes fiind imagistica clasică (radiologie, ecografie abdomino-pelvină, urografie şi cistografie ş.a.), dar şi cea de ultimă oră (CT, IMR).

Pentru leziunile traumatice urinare, în 24 (58,5%) cazuri, tratamentul a fost conservator şi în 17 (41,5%) chirurgical, impus de natura leziunilor urinare (tab. III).

În traumatismele renale cu leziuni de gradul III, IV şi V, intervenţia chirurgicală a urmărit salvarea rinichiului, dar caracterul, volumul şi tehnica intervenţiei au fost stabilite intraoperator. Leziunea ureterală fiind parţială, a fost posibilă sutura protejată. Defectul vezical s-a rezolvat prin sutură în două straturi, iar pentru rupturile de uretră, s-a efectuat cistostomia prin trocar, iar după ce starea pacienţilor a permis, aceştia au fost transferaţi în clinica de specialitate, pentru intervenţie chirurgicală reconstructivă.

În ceea ce priveşe complicaţiile, acestea s-au înregistrat în 8 (19,5%) cazuri, fără a pune în pericol viaţa bolnavilor şi au fost reprezentate de: complicaţii septice (4 - 9,8%); hemoragii secundare (2 - 4,9%) şi evisceraţie "blocată" (2 - 4,9%).

În cazul a trei pacienţi (7,3 %) care, iniţial, au beneficiat de tratament conservator, a fost necesară intervenţia pentru hemostază şi drenaj: uroperitoneu supurat (2 - 4,9%) şi necroză renală tardivă (1 - 2,4%). Alţi trei pacienţi (7,3%) cu ruptură de uretră, au fost asistaţi pentru rezolvarea problemelor toraco-abdominale şi a leziunilor ortopedice, după care au fost transferaţi la Clinica de Urologie; ceilalţi pacienţi au fost externaţi după vindecare.

Într-un caz (2,4%), s-a înregistrat decesul, la scurt timp după intervenţia chirurgicală, ca urmare a unui politraumatism sever, după un accident de muncă, prezentând ruptură de pachet vascular femural stâng, de venă femurală dreaptă, fractură de bazin şi de pilon tibial, ruptură de rect, sindrom de strivire şi de reperfuzie, accidentat comatos, cu şoc hemoragic, refractar.

Durata de spitalizare a înregistrat un minim de 2 şi un maxim de 23, cu o medie de 8,36 zile.

DISCUŢII

Datele acumulate la nivelul Clinicii remarcă o incidenţă similară cu cea din literatură, cu menţiunea că pacienţii sub 18 ani, care suferă frecvent leziuni ale organelor urinare, nu fac obiectul acestui studiu (1,2,3,4,5,6).

Grupurile de vârstă 30 - 60 ani au fost cele mai afectate, ceea ce corespunde perioadelor celor mai active din viaţa omului. S-a constatat predominanţa sexului masculin (37 - 90.3%) din totalul traumatizaţilor urinari, faţă de feminin, cu numai 4 (9,8%) cazuri. Traumatismele urinare afectează mai ales bărbaţii, mai frecvent expuşi unor traumatisme, prin specificul ocupaţional (constructori, conducători auto etc.). Majoritatea leziunilor se înregistrează în cadrul politraumatismelor, urmare, îndeosebi, a accidentelor rutiere.

Asocierile lezionale prezintă o mare varietate de aspecte, dar se are în vedere că, în majoritate, politraumatismele, cu o componentă cranio-cerebrală frecventă, cu risc vital mare, determină ca mulţi accidentaţi de trafic să ajungă direct în Clinica de Neurochirurgie, chiar dacă prezintă şi o componentă urinară (7,8,9).

În cercetările noastre, a rezultat că majoritatea bolnavilor (73,2%) au fost internaţi direct în serviciul de terapie intensivă, unde au fost supuşi tratamentului de reechilibrare şi, concomitent, au fost declanşate mijloacele de diagnostic.

Tratamentul conservator a fost preponderent (69,4%) şi numai în 30,1% din cazuri s-a impus intervenţia chirurgicală care a avut un caracter de urgenţă imediată în 55% din cazuri şi de urgenţă amânată sau intervenţie programată, în 45%.

Tratamentul chirurgical a fost indicat în leziunile urinare grave (grad III- V), dar s-a adoptat o atitudine de evitare a pierderilor ireversibile. Pentru că principala leziune urinară a avut în vedere rinichiul, grija deosebită pentru conservarea acestuia s-a oglindit în aspectele chirurgicale, astfel, din totalul traumatizaţilor urinari, au fost nefrectomizaţi numai 5 bolnavi (12,2%).

Pacienţii politraumatizaţi au fost dominaţi de existenţa mai multor focare lezionale, ale căror efecte se însumează, se potenţează şi determină dezordini importante. Bilanţul şi ierarhizarea leziunilor, din punctul de vedere al riscului vital şi al gravităţii, sunt elementele esenţiale de care s-a ţinut cont în abordarea individualizată a fiecărui pacient (4,5,6).

CONCLUZII

Traumatismele urinare sunt leziuni întâlnite, mai ales, ca rezultat al accidentelor rutiere, care adesea au caracter de politraumatizare.

Din punct de vedere al diagnosticului, se impune un examen clinic complet, care poate sugera leziunea traumatică a aparatului urinar, urmată a fi obiectivată de examenul paraclinic.

Terapeutica dispune de o largă paletă de posibilităţi, situate între expectativă (cu asigurarea unui flux urinar corect) şi intervenţiile active, cu caracter de necesitate şi urgenţă sau intervenţii programate, cu orientare spre tratamentul conservator.

Tratamentul leziunilor traumatice ale arborelui urinar necesită o implicare tactică şi tehnică a chirurgului generalist, chemat să rezolve o asemenea urgenţă, luând în consideraţie că modalitatea de intervenţie, în aceste traumatisme, este dependenţa de leziunile concomitente.

BIBLIOGRAFIE

1. Lynch D, Martinez-Pinmeiro L, Plas E et al. *Guidelines on Urological Trauma*. European Association of Urology, 2008.
2. Meng MV, Brandes SB, Mc Aninch JW. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol*1999; 17: 71-77.
3. Şuteu I, Popescu A, Ciurel M, Sinescu I. Analiza factorilor care influenţează riscul vital în traumatismele abdominale. Congresul Naţional de Chirurgie, Sofia, oct.1977.
4. Santucci RA, McAninch JW. Diagnosis and management of renal trauma: past, present and future. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 443-451.
5. Santucci RA, McAninch JW, Safir M et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma* 2001; 50: 195-200.
6. Kulmala R, Seppanen J, Heikkinen A, Auvinen O. Aetiology, diagnosis and treatment of patients with renal trauma. A survey on patients in the Tampere area during two decades. *Am Surg Gynaecol Suppl* 1993; 206: 84-89.
7. 7. Colli J, Kandyari S. Renal trauma: a case report of a laceraton and avulsion of the kidney. *W V Med J* 1997; 93: 380-382.
8. Bavestock R, Simons R, McLoughlin M. Sever blunt renal trauma: a 7 year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol* 2001; 8: 1372-1376.
9. Corriere JN, Sandler CM. Bladder rupture from external trauma: diagnosis and management. *World J Urol* 1999; 17: 84-89.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

TIBOLONE VAGINAL VERSUS PER OS ADMINISTRATION IN THE MANAGEMENT OF POST-MENOPAUSAL SYMPTOMS

St. Zervoudis[1,2,3], G. Iatrakis[1,2], P. Peitsidis[1], P. Tsikouras[4], G. Galazios[4], V. Liberis[4], I. Navrozoglou[3], Iuliana Ceauşu[5], C. Badiu[6]

1. Lito Hospital Athens
2. Technological Educational Institution of Athens
University of Ioannina
Ioannina Hospital
3. Deparment of Obsteric and Gynecology
University of Thrace
Alexandroupolis Hospital
4. Deparment of Obsteric and Gynecology
Cantacuzino Hospital Bucureşti
5. Deparment of Obsteric and Gynecology
6. "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology Bucureşti

TIBOLONE VAGINAL VERSUS PER OS ADMINISTRATION IN THE MANAGEMENT OF POST-MENOPAUSAL SYMPTOMS (Abstract): Tibolone is a selective tissue estrogenic activity regulator effective in the management of climacteric symptoms, without stimulating endometrial and breast tissue proliferation. It is a well-tolerated treatment regimen with minor adverse effects. The purpose of the current trial was to investigate the efficacy of tibolone administration per os versus per vaginal, concerning the treatment of climacteric symptoms. Material and method: A total of 64 post-menopausal healthy women aged 44-55 years (mean 52,5) were enrolled in the study. The patients were divided into three groups: Group A with 24 patients receiving per os Tibolone 2.5 mg x 1 daily for 6 months, Group B with 21 patients receiving vaginally Tibolone 2.5 mg X 1 for 6 months and Group C - with 19 patients receiving only hygienodietetics advices and psychological support for 6 months. All subjects underwent a physical examination, including a transvaginal ultrasonography for the measurement of endometrial thickness and a mammography for the assessment of breast density. Results: In Group A and B, climacteric symptoms were similarly reduced with non significant differences between groups: 79% (19 patients) vs 76% (16 patients) reduction for hot flushes and 83% (20 patients) vs 76% (16 patients) for sweating episodes respectively ($p > 0.05$). Reduction of hot flushes and sweating episodes was observed in only 2 of 19 patients (10.5%) in group C ($p < 0.01$). Vaginal route had better results on vaginal dryness-dyspareunia in group B (in 14 patients taken tibolone orally-58% vs 16 patients taken tibolone vaginally-76%). No statistically significant difference was found related to urine symptoms between A and B groups. Tibolone by vaginal route did not cause any severe side effects (apart of a slight discharge) and it was equally (or better) tolerated than oral route. No significant alterations in breast density and BIRADS and no increase in endometrial thickness were observed in all study groups. Conclusion: Tibolone is effective in relieving climacteric symptoms indifferent from applications-modus: orally or vaginally. However, further and larger studies are required to confirm results. **Key words**: TIBOLONE, VAGINAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY, VAGINAL VERSUS PER OS HRT, CLIMACTERIC SYMPTOMS AND HRT

Hormone replacement therapy (HRT) remains a good option for the alleviation of climacteric symptoms, which affect the majority of postmenopausal women(1). Tibolone (Livial- N.V. Organon, Oss, The Netherlands) is a well-established treatment for menopausal symptoms (2). Tibolone is a selective tissue (estrogenic) activity regulator. It does not, mainly, interact directly with receptors such as estrogen, progesterone or androgen receptors, thus distinguishing it from selective receptor modulators (SRMs). Instead, its metabolites have a tissue-specific functional profile. After oral administration, tibolone is rapidly converted into three major metabolites; two of the metabolites (3α-hydroxy tibolone and 3β-hydroxy tibolone) are estrogenic, while the third (the Δ4-isomer) has progestogenic and androgenic properties (fig. 1). Tibolone is effective in the treatment of climacteric symptoms and prevention of osteoporosis and does not stimulate endometrial and breast tissue (3).

The tissue selectivity of tibolone and its three active metabolites results from a number of mechanisms, including tissue-selective metabolism, enzyme regulation and/or steroid receptor binding and activation (4). Tibolone decreases the activity of the enzyme sulfatase and increases the activity of the enzyme sulfotransferase. These two enzymes are involved in the activation and deactivation, respectively, of estrogenic compounds, resulting in a shift toward deactivation. As a result, tibolone is clinically associated with a high amenorrhoea rate and relatively few irregular bleedings and does not necessitate additional administration of a progestagen (5). Estrogenic effects on the breast are low due to inhibition of the local enzyme systems, which impair the local formation of active estrogens (6).

AIM

The purpose of our study was to investigate the efficacy balance of Tibolone administration per vaginal (versus per os) as alternative route concerning to treatment of climacteric symptoms

MATERIALS AND METHODS

This is a multicentric prospective pilot study of 64 post-menopausal women aged 44-55 years (mean 52.5), during the period 1 January 2007 and 1 January 2008, examined in the gynaecological departments of Lito Maternity Hospital (Athens, Greece), Ioannina Hospital (Ioannina, Greece), Alexandroupolis Hospital (Alexandroupolis, Greece) and Cantacuzino Hospital, Romania. The study was conducted according to Good Clinical Practice, in full compliance with the Declaration of Helsinki, and the ethics policy boards of the participating clinics approved the protocol.

To be eligible for inclusion, women had to be healthy and postmenopausal, to have an intact uterus and a body mass index (BMI) between 18 and 32 kg/m^2. Exclusion criteria were the presence of abnormal cervical Pap smear, double-layer endometrial thickness more than 5 mm as measured by transvaginal ultrasound scan (TVS), endometrial hyperplasia, unexplained vaginal bleeding, uncontrolled hypertension, Type I diabetes mellitus, hypercholesterolemia, recent history of myocardial infarction, heart failure, current or previous stroke incident, thrombophlebitis, gallbladder disease, neoplastic disease of the female genital system or the breast, serious decompensated renal or liver function, or hypersensitivity to Tibolone and current or recent prolonged use of systemic corticosteroids. After an informed consent was obtained, the participants were randomized to receive Tibolone (Livial N.V. Organon, Oss, The Netherlands) 2.5 mg per os, in a scheme of 2.5 mg x 1 daily, (Group A with 24 patients) and 2.5 mg per vagina (Group B with 21 patients) for 6 months. In Group C (19 patients), women were given only hygienodietetics advices and psychological support for 6 months. At screening, all subjects underwent physical examination, transvaginal ultrasonography and mammography if a recent mammogram had not been reported (if >1 year from the last one). The occurrence of eleven climacteric symptoms was assessed with a modified Blatt-Kupperman index, including vasomotor symptoms, headaches, vertigo, insomnia, palpitations, fatigue, arthralgia and/or myalgia (as one), nervousness, melancholia, paraesthesia and formication. The previous symptoms were graded with a 0-100 point-scale system. Genital symptoms, including genital erythema, vulvar itching, vaginal itching, recurrent vaginitis, vaginal relaxation, vaginal dryness, dyspareunia and unattainable coitus, were counted according to their intensity (0 null to 5 unbearable) and added all in a final score of 0 to 40. Similarly, urinary symptoms, including stress incontinence, urgency incontinence, urinary frequency, cystitis and/or urethritis, dysuria and polyuria were counted according to their intensity (0 null to 5 unbearable) and added all in a final score of 0 to 30. Finally, a history of recent vaginal bleeding was asked and recorded.

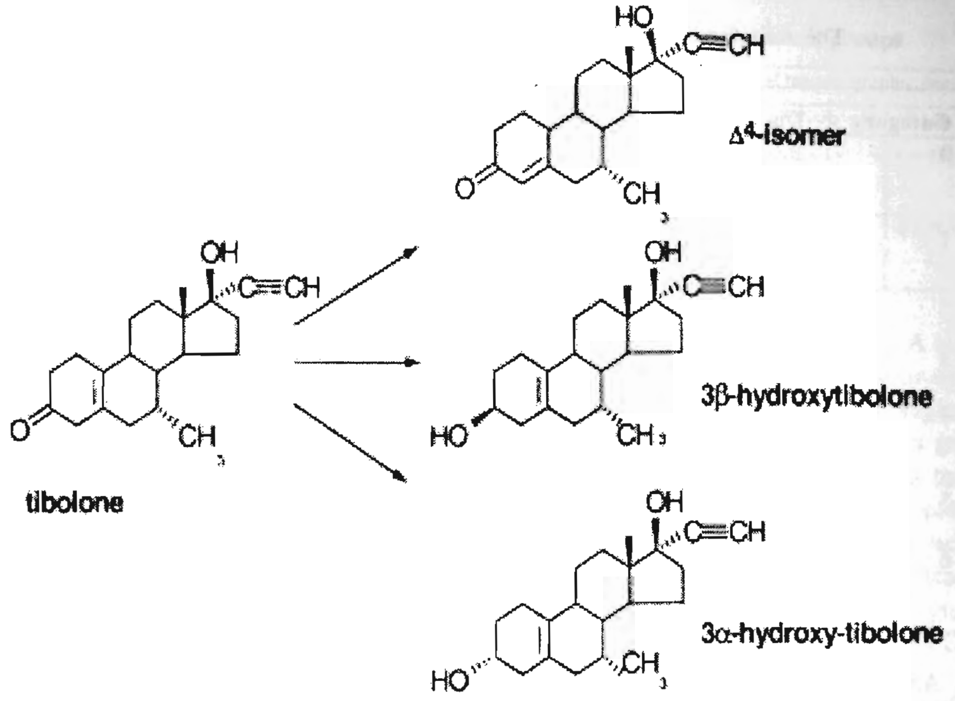


Fig. 1. Tibolone metabolites

Blood glucose level, lipid levels (total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides), liver enzymes, ăGt and coagulation tests were obtained and recorded for all patients. Follow-up visits were performed at 3 and 6 months after randomization (two visits) and at least 12 months after the end of treatment for each patient (one more visit). The investigators and study site personnel remained blinded until after the database was locked. No compliance was defined as missing more than 4 days of medication during a treatment period of 28 days or missing more than 15% of tablets over the entire study period.

TABLE I
The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)

Category	Diagnosis	Number of Criteria
0	Incomplete	Mammogram didn't give the radiologist enough information to make a clear diagnosis; follow-up imaging is necessary
1	Negative	There is nothing to comment on; **routine screening recommended**
2	**Benign**	A definite benign finding; **routine screening recommended**
3	Probably **Benign**	Findings that have a high probability of being benign (>98%); six-month short interval follow-up
4	**Suspicious** Abnormality	Not characteristic of breast cancer, but reasonable probability of being malignant (3 to 94%); biopsy should be considered
5	Highly **Suspicious** of **Malignancy**	Lesion that has a high probability of being malignant (>= 95%); take appropriate action
6	Known Biopsy Proven **Malignancy**	Lesions known to be malignant that are being imaged prior to definitive treatment; assure that treatment is completed

ASSESSMENT OF ENDOMETRIAL THICKNESS WITH TRANSVAGINAL ULTRASOUND

Transvaginal sonography (TVS) was carried out by two examiners using a 5 MHz transvaginal transducer, 3 and 6 months after treatment. The assessment was performed whilst the uterus was visualised in a sagittal view. The endometrial thickness was measured at the thickest part of the endometrium in the longitudinal plane and included both posterior and anterior endometrial layers. A uterine endometrial thickness less or equal to 5 mm was considered as normal and therefore, in these cases, no further invasive procedure (endometrial sampling and/or dilatation and curettage [D&C] hysteroscopy) was performed for retrieval of biopsy tissue-sample.

MAMMOGRAPHY: TECHNIQUE AND EVALUATION.

All mammograms were performed using two conventional views: **cranio-caudal** (28 kV [28,000 volts], molybdenum anode [x-ray tube with an anode surface made of molybdenum] and 30 mm thick molybdenum filter [Mo/Mo]) and **lateral-oblique views** (28 kV, Mo/Mo). Special attention was paid to correct positioning of the breasts on the standard **cranio-caudal** and **lateral oblique views** to allow maximum visualisation of the breast tissue (targeting to reduce recalls for technical inadequacies and maximise the cancer detection rate). Mammograms were estimated using the classification of The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) (7) (Table I) which is a standard on the assessment of mammographic images.

Mammograms were analysed by two radiologists. When results of mammography imaging differed between the two observers, the films were evaluated by a third observer. Results were included in the analysis if the diagnostic opinions were similar between the first two observers, or between the third observer and one of the first two. In case of 3 different diagnostic opinions, the results did not include in the analysis.

TABLE II
Clinical improvement and influence on mammographic density in all groups

Reduction of hot flushes			Reduction of sweating episodes			Reduction of mammographic density		
Group A (n=24)	Group B (n=21)	Group C (n=19)	Group A (n=24)	Group B (n=21)	Group C (n=19)	Group A (n=24)	Group B (n=21)	Group C (n=19)
19 (79%)	16 (76%)	2 (10.5%)	20 (83%)	16 (76%)	2 (10.5%)	5 (21%)	4 (19%)	0 (0%)

Analysis of variance among groups was used for statistical analysis. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All women completed the scheduled treatment and follow-up and their symptoms were finally evaluated at the end of the study (Table II).

In Group **A (tibolone per os in 24 patients) and B (tibolone vaginally in 21 patients)**, climacteric symptoms were similarly reduced with no significant differences between groups. Reduction of hot flushes was observed in 19 (79%) patients of group A vs 16 (76%) patients in group B (for the 3rd and 6th month after randomization the respective numbers were 17 & 19 for group A and 16 & 17 for group B). Similarly, reduction of sweating episodes was observed in 20 (83%) patients of group A and in 16 (76%) patients of group B (for the 3rd and 6th month after randomization the respective numbers were 20 & 21 for group A and 18 & 16 for group B). Reduction of hot flushes and sweating episodes was observed in only 2 (10.5%) patients (for each symptom) of group C ($p < 0.01$) with similar numbers for the 3rd and 6th month of the study.

Vaginal route of tibolone had marginally (probably due to small numbers) better results on vaginal dryness-dyspareunia (in 8 patients taken tibolone orally vs 13 patients taken tibolone vaginally) (although $p > 0.05$). No statistically significant difference was found related to urine symptoms between A and B groups (2 of 6 patients taken tibolone orally and 3 of 7 patients taken tibolone vaginally reported improvement). No patient of group C reported any improvement related to vaginal dryness-dyspareunia and one patient reported improvement in urine symptoms. As a total, group A and B had significantly better results related to vaginal dryness--dyspareunia and urine symptomatology compared to group C ($p < 0.05$).

Regarding adverse clinical effects, 3 patients taking Tibolone per os complained for nausea, meteorism and dizziness (although the symptoms were not hard to stop the treatment). In contrast, in group B no patient complained for peptic disorders. Four patients of group B reported a slight vaginal discharge, no annoying to stop the treatment by vaginal route. In conclusion, related to patient discomfort, tibolone by vaginal route did not cause any severe side effects and it was equally (or better) tolerated than oral route.

Three patients of group A and 3 patients of group B had an increase of BIRADS classification: BIRADS 2 (benign) to BIRADS 3 (probably benign). No alterations in endometrial thickness (which remained < 5 mm) were observed in all study groups.

Mean values of blood glucose, lipid levels (total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides), liver enzymes, γGt and coagulation tests were similar among groups.

DISCUSSION

Main goals of HRT are to offer relief from climacteric symptoms and protect from osteoporosis, avoiding severe adverse drug effects. This trial was not performed to assure Tibolone's efficacy for the treatment of climacteric symptoms because this has already been demonstrated in several previous studies. The purpose of this study was to show the efficacy of an alternative vaginal route of tibolone administration in comparison with the standard per os treatment on climacteric symptoms. As it was demonstrated in a randomized control study by Modelska et al (3), Tibolone is superior to placebo and has similar effects to traditional HRT for the relief of menopausal symptoms, including hot flushes, insomnia and vaginal dryness. Although not evaluated in our study, Tibolone seems not to affect body weight and BMI values in postmenopausal women (8). In our study, climacteric symptoms were similarly reduced in patients taken Tibolone orally or vaginally. On the contrary, reduction of hot flushes and sweating episodes was observed in very few patients in the placebo group. Lack of any endometrial effect of Tibolone and reduced vaginal bleeding was reported in a trial by Hammar et al (9) and this was confirmed in our study in both oral and vaginal administration. The same study (9) has shown that the prevalence of breast pain/tenderness is significantly lower with tibolone compared with combined estradiol plus norethisterone acetate. Similarly, breast density and BIRADS were not changed significantly in our study in patients taken tibolone per os or vaginally, a fact that could explain the minor effects of tibolone on breast symptomatology.

It seems that 2.5 mg tibolone is the optimal dose for treating climacteric symptoms (10).

The metabolism of tibolone has been studied in female experimental animals. Data in animals indicated that tibolone exerts its tissue-specific activities, at least partly, through its tissue-specific metabolism and distribution. As an example, and although the rat is not an ideal model to predict the effects of tibolone on postmenopausal women, it was shown that in the rat's vagina tibolone is mainly metabolized to the estrogenic 3α-OH-tibolone (11). Similar and broader metabolic results were shown in postmenopausal women (12).

Measurement of tibolone levels in the blood serum in both routes of administration could provide the "laboratory" explanation of our findings and this is our plan. It could be hypothesized that after vaginal administration of tibolone, the avoidance of "first pass" from the liver could result in fewer side-effects. On the other hand, this "first-pass" effect (substantial removal from the portal circulation by the liver after administration per os) can significantly reduce the amount of tibolone that reaches the systemic circulation (resulting also in fewer side effects but with less beneficial actions?). It could be proposed that like Progesterone (Utrogestan Ferring Pharmaceuticals Ltd 2006) that it was originally designed for oral administration and subsequently it proved effective in vaginal administration (13, 14), tibolone may be administered vaginally with the same beneficial actions of the oral route. Tibolone is known for its added benefits on sexual wellbeing, including an improvement in urogenital and vaginal complaints, as well as motivational aspects of sexuality (15).

In conclusion, this study confirms that with both routes of administration, tibolone has a good tolerability profile and it is effective in relieving climacteric symptoms. The vaginal route could be a new type of administration with fewer side effects and almost the same efficacy on climacteric symptoms and better activity on vaginal discomfort of menopause. However, further studies are required to confirm our results.

REFERENCES

1. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopausal transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-115.
2. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.
3. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
4. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S30-40.
5. Huber J, Palacios S, Berglund L et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 886-893.
6. De Gooyer ME, Overklift Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effect on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 55-62.
7. *** American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. 3rd ed. Reston (VA): American College of Radiology, 1998.
8. Gol M, Ozsener S, Sendag F et al. Does tibolone affect serum leptin levels and body weight in postmenopausal women? *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 127-130.
9. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007; 114: 1522-1529.
10. Landgren MB, Coeling Bennink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109: 1109-1114.
11. Blom MJ, Wassink MG, De Gooyer ME et al. Metabolism of tibolone and its metabolites in uterine and vaginal tissue of rat and human origin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 101: 42-49.
12. Vos RM, Krebbers SF, Verhoeven CH, Delbressine LP. The *in vivo* metabolism of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 106-112.
13. Cicinelli E, Cignarelli M, Sabatelli S et al. Plasma concentrations of progesterone are higher in the uterine artery than in the radial artery after vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 69: 471-473.
14. Geber S, Moreira AC, de Paula SO, Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 155-158.
15. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9: 162-170.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CONSIDERAŢII ASUPRA FACTORILOR DE RISC ŞI A PREVENŢIEI ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

Natalia Velenciuc, I. Velenciuc, S. Luncă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul de Urgenţe Chirurgicale "Sf. Ioan" Iaşi
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

CONSIDERATIONS ON RISK FACTORS AND PREVENTION IN CERVICAL CANCER (Abstract): Cervical cancer is a disease with important medical and social involvements and a severe evolution in advanced stage. Its high incidence in Romania situated this country on the first place in Europe. **Material and method**: The paper analyzed retrospectively a sample of 51 cases suffering from cervical cancer in advanced stage. The most important risk factors, depending on environment, genetic and lifestyle peculiarities of patients, were quantified. **Results**: Age groups of 35-65 were involved in 70% of cases, those of maximum genital activity in 50.9% of cases and after the menopause in 45% of cases. The sample features: medium level of education, low socioeconomic standards, precarious health education in 45.9% of women, over 50% never seing controlled with a Papanicolaou test or cytohormonal smear. Diagnosis was carried out in advanced stadium (IIB-IIIB) for 75% of cases. **Conclusions**: Though the cancer of uterine cervix is committed oneself to a precocious diagnosis, due to a low level of sanitary education, the absence of the prevention testing concerning cells of the vaginal-cervix, the deficit hygiene, the smoking, the cases are diagnosed tardily, in advanced loco regional stages. **Key words**: CERVICAL CANCER, RISK FACTORS, PREVENTION

Cancerul de col uterin (CCU) afectează în proporţii senmificative populaţia feminină din Europa, dar cu deosebire din România aflată, ca incidenţă şi mortalitate, pe primul loc, în continuă şi alarmantă creştere, cu valori de peste 6,3 ori mai mari decât media ţărilor europene (1,2,3,4).

La nivel mondial, se înregistrează, anual, peste 500.000 cazuri noi de CCU. În Europa, zilnic, 40 de femei îşi pierd viaţa, dintre care 5 din România, boala fiind recunoscută a ocupa locul al doilea ca letalitate prin cancer, după cel de sân şi prima cauză de mortalitate la femeile în vârstă de 25-45 ani (1,2,3,4,5).

Între factorii incriminaţi în producerea CCU, un rol important este atribuit virusului papiloma uman (2,3).

Scopul studiului este de a evidenţia unele aspecte în legătură cu eventualii factori de risc, care au determinat apariţia bolii la un lot de paciente diagnosticate cu CCU în stadii avansate, ca şi modalităţile de prevenţie şi diagnostic precoce.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea are caracter retrospectiv şi se bazează pe datele obţinute pentru 51 cazuri de CCU asistate în Clinica de Urgenţe Chirurgicale a Spitalului de Urgenţă "Sf. Ioan" Iaşi, pentru perioada ianuarie-decembrie 2008.

Informaţiile care pot caracteriza situaţia celor 51 de cazuri s-au obţinut prin studiul foilor de observaţie, buletinelor anatomopatologice şi fişelor cabinetului de oncologie teritorial.

Parametrii analizaţi au fost vârsta, mediul de viaţă, ocupaţia, gradul de instruire, datele din anamneză, antecedentele şi ceilalţi factori de risc cunoscuţi sau numai incriminaţi.

REZULTATE

Vârsta. Repartiţia pe grupuri de vârstă a evidenţiat că cele mai afectate, dar în proporţii apropiate, au fost pacientele cu maximă activitate genitală (50,9%) şi după instalarea menopauzei (45,1 %) (tab. I).

Mediul de viaţă. Pacientele care provin din mediul rural, respectiv, din urban, au înregistrat proporţii aproximativ egale (49,1%, respectiv, 50,9%).

Nivelul de instruire. Din cele 51 paciente, peste 50% au absolvit şcoala primară, 47% liceul şi numai 3,9% au avut o pregătire superioară şi aproape 2% nici pe cea elementară (tab. II).

Ocupaţia. Standardul socio-economic scăzut (72,5%) a fost ilustrat prin gradul ridicat de femei fără ocupaţie (29,4%), pensionare (43,1%) şi numai 27,5% cu o situaţie economică mai bună, fiind încadrate în diverse activităţi salariate.

Datele din anamneză au relevat aspecte privind antecedentele heredocolaterale şi personale, cu accent pe cele obstetricale, ginecologice şi de investigare citohormonală (tab. III).

Antecedentele obstetricale şi ginecologice au evidenţiat o paritate înaltă în 13,7% din cazuri, iar displaziile cervicale în 25,4%; antecedente heredocolaterale nu s-au dovedit a fi semnificative. A rezultat că 45,9% din cazurile studiate nu au efectuat nici un test Papanicolaou sau frotiu citohormonal.

Analiza fumatului şi utilizarea contraceptivelor orale a dovedit că 23,5% din cazuri sunt fumătoare, iar 15,7% au declarat că au fost fumătoare. Anticoncepţionalele hormonale orale au fost utilizate de

TABELUL I
Repartiţia pe grupuri de vârstă a unui lot de 51 paciente cu cancer de col uterin

Grupul de vârstă (ani)	Cazuri	
	Nr	%
21-30	1	1,7
31-40	11	21,6
41-50	15	29,4
51-60	15	29,4
61-70	8	15,
71-80	1	1,9

TABELUL II
Repartiţia după nivelul de instruire

Nivelulde instruire	Cazuri	
	Nr.	%
Fără studii	1	1,9
Ciclu primar	3	9,0
Ciclu gimnazial	13	25,5
Şcoală profesională	6	11,8
Studii liceale	24	47,0
Studii superioare	2	3,9
Nespecificat	2	3,9

TABELUL III
Datele din anamneză

Antecedentele									Investigaţii prevenţionale		
heredocolaterale			obstetricale			ginecologice					
Tipul	Nr.	%	Tipul	Nr.	%	Tipul	Nr.	%	Tipul	Nr.	%
CCU	3	5,9	Nulipare	4	7.8	Vaginite cu Trichomonas	26	50,9	Cu regularitate	8	15,6
Neo mamar	2	3,9	1-4 copii	40	78.4	Vaginite cu Candida	12	23,5	Niciodată Papanicolaou sau frotiu	23	45,9
Neo digestiv	3	5,9	> 4 copii	7	13.7	Cervicite cronice	17	33,3			
Alt tip de neoplasm	4	7,8	Avorturi	36	70.6	Displazii diagnosticate	13	25,4	Ex. colposcopic	11	21,5

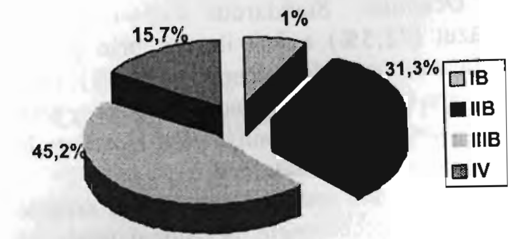


Fig. 1. Stadiul evolutiv, în momentul diagnosticării, a 51 cazuri de cancer de col uterin

66,5% dintre care 15,6% pentru o perioadă de peste 5 ani.

Din totalul pacientelor aflate sub observaţia şi dispensarizarea cabinetului de oncologie, 35 (68,6%) au beneficiat de radioterapie preoperator şi 14 (27,5%) de chimioterapie.

Analiza stadializării formelor de CCU din lotul studiat a evidenţiat că 76,5% au fost în stadiul IIB şi IIIB, iar 15,7% în IV, pentru ca mai puţin de 8% să fie în IB (fig. 1).

DISCUŢII

Cercetările clinico-epidemiologice efectuate în variate arii geografice au dovedit că CCU este o afecţiune cronică severă, determinată de proliferarea malignă a epiteliului mucoasei colului uterin (epiteliom) (1,2,3,4).

Multe displazii ale mucoasei colului sunt trecute cu vederea, primind diagnosticul de “cervicite”, pentru vreme îndelungată. Deşi nu orice displazie evoluează spre cancer, aceste modificări celulare constituie un teren propice pentru dezvoltarea CCU (6,7).

Prevenţia CCU este bazată pe depistarea şi neutralizarea factorilor de risc care, în majoritate, acţionează asociativ, având ca origine, mediul ambiental, natural sau ocupaţional, fără ca incidenţa bolii să aibă valori diferite semnificativ între urban şi rural (5,6,7,8,9). Pacientele luate în studiu au provenit în proporţie aproximativ egală (49,1%, respectiv 50,9%) între cele două medii.

Cercetările din acest domeniu au evidenţiat o incidenţă scăzută a CCU la anumite populaţii, grupuri etnice şi religioase, la care viaţa sexuală include practici rituale. De aici şi ipoteza existenţei unui factor comun carcinogen, probabil un agent viral sau chimic, transmisibil prin contact sexual, în condiţii de igienă precară (3,4,5,9).

În lotul inclus în studiu, s-au evidenţiat deficienţe în instruirea generală şi, îndeosebi, în ceea ce priveşte educaţia pentru sănătate. Standardul socio-economic scăzut, pentru 72,5% din cazuri, măreşte riscul unei igienizări precare a unei zone anatomofuncţionale cu potenţial patologic crescut.

Ipoteza etiologiei virale, în peste 95% din cazurile de CCU este susţinută de numeroase studii care au dovedit implicarea virusului papiloma uman (HPV), cu transmitere sexuală.

Studii clinico-epidemiologice şi microbiologice au implicat şi alţi agenţi infecţioşi, cum sunt: virusul herpes simplex tip 2, *Mycoplasma, Chlamydia, Trichomonas, Candida,* nu atât ca agenţi etiologici ai CCU, cât mai ales cu rol asociativ în degradarea mijloacelor de apărare naturală în zona cervico-vaginală (3,9).

Multe studii epidemiologice consideră că distribuţia pe grupuri de vârstă a CCU urmează o curbă ascendentă începând cu decada 20-29 ani, cu un maximum în cea de 45-54 ani, după care descreşte lent. Incidenţa creşte constant cu vârsta, femeile de peste 65 ani având un risc crescut pentru CCU (1,2,3). Şi în studiul nostru, 70% din cazurile de CCU au fost înregistrate între 35 şi 65 ani, decadele de vârstă cele mai afectate aparţinând, în egală măsură, perioadei de maximă activitate genitală (50,9%), dar şi celor apărute după instalarea menopauzei (45%).

Din cele 51 paciente, aproximativ 25% au prezentat în antecedente displazii cervicale.

În ceea ce priveşte intervalul dintre apariţia primelor simptome (sângerări vaginale în afara ciclului menstrual), până la prezentarea la medic, a fost, în medie, de 7,5 luni, motiv pentru care 76,5% dintre paciente au fost diagnosticate în stadii de CCU avansate locoregional (II B – III B).

CONCLUZII

Dintre factorii de risc, evaluaţi pentru cele 51 paciente, o pondere importantă au prezentat insuficienta instruire generală, educaţia pentru sănătate precară, cu deficienţe ale igienizării în condiţiile unui standard socio-economic de nivel scăzut, practicarea fumatului. Deşi CCU se pretează la un diagnostic precoce, au predominat cazurile diagnosticate tardiv, în stadii avansate locoregional, fără testările prevenţionale privind celularitatea cervico-vaginală. Intensificarea acţiunilor de prevenţie, prin evitarea expunerii la factorii de risc, depistarea precoce în faza leziunilor displazice reprezintă intervenţiile care pot reduce mult morbiditatea sa.

BIBLIOGRAFIE

1. Şuteu O, Ghilezan N, Todor N, Scortan E. Cervical cancer epidemiology in Romania, 1959-1999. *Radioter Oncol Med* 2001 ; 1 : 40-51.
2. Traila A, Nagy V, Todor N, Rancea A, Lazăr L. Factorii de prognostic în cancerul de col uterin avansat locoregional, tratat prin asociere radiochirurgicală. *Radioter Oncol Med* 2006 ; 12 : 205-211.
3. Neamţiu L, Şuteu O, Nicula F, Coza D. Aplicaţie de date pentru monitorizarea programului naţional de screening a cancerului de col uterin în judeţul Cluj. Prima Conferinţă Naţională : Managementul informaţiei şi informatizarea sistemului de sănătate, Iaşi, 2004 ; 247-252.
4. Şuteu O, Nicula F, Irimie A et al. Strategies of cervical cancer prevention in Cluj County, Romania. *Eurogin Congress Paris* 2006 ; 68-71.
5. Arbyn M, Primic-Zakelj M, Raifu AO et al. The burden of cervical cancer in South/East Europe at the beginning of the 21st century. *Collegium Antropologicum* 2007 ; 1 : 22-34.
6. Thomas WW, Eifel PJ, Smith TL et al. Bulky endocervical carcinomas : a 23 year experience. *Int J Radioter Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 491-496.
7. Kim SH, Choi BI, Han JK et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma : comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 633-639.
8. Barillot I, Hariot JC, Pigneux J et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone : a French Cooperative Study : update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radioter Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 969-703.
9. Şuteu O, Beuran M, Pais R et al. Evaluarea Programului pilot de depistare precoce a cancerului de col uterin în asistenţa primară în judeţul Cluj. *Radioter & Oncol Med* 2002 ; 2 : 89-99.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

INTERESAREA PARATIROIDELOR ÎN NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE

E. Târcoveanu[1], D. Niculescu[1], Elena Cotea[2], R. Moldovanu[1], A. Vasilescu[1], Felicia Crumpei[3], E. Zbranca[4], Fl. Zugun[5], V. Rusu[6], D. Ferariu[7]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica I Chirurgie
4. Clinica Endocrinologică
5. Clinica de Imunologie
6. Clinica de Medicină Nucleară
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
2. Clinica I Chirurgie
3. Departamentul de Radiologie şi Imagistică Medicală
7. Departamentul de Anatomo-Patologie

PARATHYROID GLANDS INVOLVEMENT IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (Abstract) : Multiple endocrine neoplasias are syndromes characterized by the involvement of at least two endocrine glands. Parathyroid gland involvement is usually noted in Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) type I and type II. Parathyroid glands tumor associated with endocrine pancreatic tumor, as well as pituitary tumors is the typical pattern of MEN I. The parathyroid gland is the most frequent abnormality in MEN I. Cases reports. We presented five cases with MEN I and parathyroid glands involvement. In three cases with young ages (28-33 years old) and familial setting, the MEN I syndrome was "complete" (parathyroid adenoma, gastrinoma or insulinoma and pituitary adenoma - prolactinoma or GH-secreting tumors), and, in the other two cases, with 57 and 68 years old respectively, the MEN I syndrome was "incomplete" with parathyroid glands and pituitary gland involevement. The cases with gastrinomas were operated in emergency for complication of peptic ulcer (perforation associated with peritonitis and gastro-intestinal bleeding) ; then the pancreatic tumors were diagnosed and left pancreatectomy with spleen preservation and respectively, tumor resection have been performed. Hyperparathyrodism was then diagnosed and subtotal parathyroidectomy has been performed in both cases. Unfortunately one patients died due to severe endocrine disorder. During the necropsy, the pituitary adenoma has been diagnosed. The third case with "complete" MEN was a women of 33 years old, admitted for severe hypoglycemia. The imagistic and laboratory test diagnosed a tumor situated into the pancreatic body, and an parathyroid adenoma. The resection of pancreatic tumor associated with resection of the parathyroid adenoma, in the same time, were performed. The other two cases with "incomplete" MEN were older then the first patients, and were diagnosed with hyperparathyrodism and pituitary gland tumor. The resection of parathyroid gland adenoma has been performed in both cases, with uneventful postoperative course. The literature data was also discussed. Conclusions. The parathyroid glands invovement in MEN is common. There are two kinds of MEN associated with parathyroid gland involvement : the "complete" form, especially in young patients, with diffuse involvment of the parathyroid glands, and the subtotal parathyroidy is the best choice, and the "incomplete" form, especially in elderly, with the involvement of a single parathyroid gland ; in this way, the resection of the adenoma associated with biopsy from the other parathyroid gland is the best approach. The presence of gastrinomas, complicate the disease prognosis and the surgical approach. The treatment of these patients is challenging and has to be done in multidisciplinary team.

Key words : WERMER SYNDROME, PANCREATIC ENDOCRINE TUMORS, GASTRINOMA, INSULINOMA, PARATHYROID ADENOMA

Neoplaziile endocrine multiple (NEM) sunt sindroame caracterizate prin asocierea simultană sau succesivă la acelaşi bolnav a unor leziuni hiperplazice sau tumorale, benigne sau maligne, de obicei hipersecretante, a cel puţin două glande endocrine, fără interrelaţii funcţionale evidente. Aceste tumori neuroendocrine derivă nu numai din aşa-numitele celule APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), ci şi din celulele stem multipotente ale ţesutului respectiv, originea comună embriologică fiind sugerată de aspectul multifocal şi multiglandular. În majoritatea cazurilor, NEM au predispoziţie genetică, afecţiunea transmiţându-se dominant autosomal.

Sunt descrise până în prezent trei tipuri distincte de NEM şi complexul Carney : NEM 1 (sindromul Wermer), NEM 2A (sindromul Sipple) şi NEM 2B (sindromul Shimcke. În timp, probabil se vor descrie şi alte sindroame. Deşi interesarea paratiroidelor a fost demonstrată doar în primele două sindroame, incidenţa implicării paratiroidelor în NEM este cea mai frecventă, mai ales la bolnavii în jurul vârstei de 50 ani.

Acest capitol de patologie este fascinant prin precizia diagnosticului clinic, biologic şi imagistic, prin evoluţia uneori dramatică în lipsa tratamentului şi mai ales prin rezultatele favorabile ale tratamentului chirurgical. Abordarea acestor tumori endocrine trebuie să se facă în echipă multidisciplinară : endocrinolog, specialist în imagistică medicală, chirurg, anatomopatolog., iar bolnavul trebuie urmărit toată viaţa..

Deşi se spune că prin raritatea lor un chirurg poate vedea în cariera sa doar 1-2 cazuri de tumori neuroendocrine, am avut şansa să operăm 5 asemenea cazuri de NEM în care era interesată şi glanda paratiroidă din 63 sindroame hiperparatiropidiene operate în Clinica I Chirurgie Iaşi în ultimii 40 ani şi 31 tumori endocrine gastroeneropancreatice aflate în statistica serviciului nostru chirurgical.

PREZENTAREA CAZURILOR

Observaţia 1. Bolnava B.L., de 33 de ani, cu amenoree primară, cu ambii părinţi decedaţi la vârste tinere de neoplazii posibil endocrine, este internată în urgenţă în 1985 cu dureri abdominale difuze, oligoanurie, vărsături, stare generală alterată. Debut de la 10 ani cu colici renale repetate (cu eliminare de calculi), cu numeroase spitalizări, mai ales primăvara şi toamna pentru ulcer duodenal. Examenul fizic la internare arată un abdomen imobil, cu apărare musculară generalizată, cu matitate deplasabilă pe flancuri.

Intraoperator se găseşte o peritonită acută generalizată prin ulcer jejunal calos perforat. S-a practicat enterectomie, urmată de anastomoză jejuno - jejunală. După 48 de ore reapar durerile abdominale, starea de şoc, iar reintervenţia descoperă ulcer perforat situat la nivelul unghiului duodenojejunal la 2 cm deasupra anastomozei, pentru care se practică excizie şi sutură. Evoluţia postoperatorie este trenantă, cu trei episoade de hemoragii digestive superioare care se rezolvă medical. După ameliorarea stării generale explorările paraclinice arată : osteoporoza generalizată a scheletului, şa turcească mărită, tablou biologic de hiperparatiroidie şi hipersecreţie cu hiperaciditate gastrică de peste 200 mEq/L la testul Kay. Cervicotomia exploratorie evidenţiază un adenom paratiroidian triplu şi guşă nodulară pentru care se practică ablaţia adenoamelor şi lobectomie subtotală dreaptă.

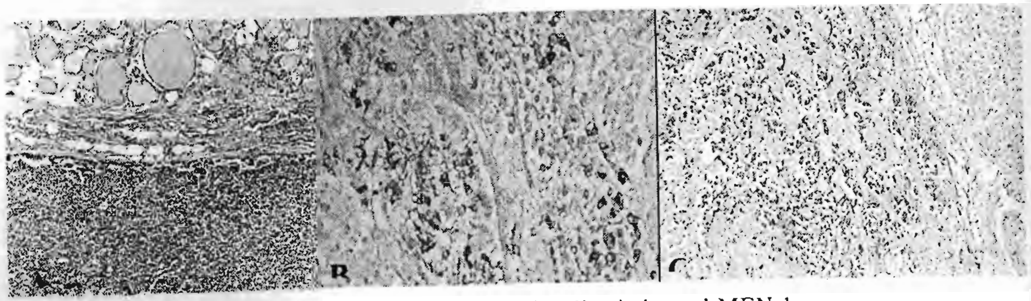


Fig. 1. Aspecte histopatologice din sindromul MEN 1
A. Adenom paratiroidian coloraţie hematoxilină eozină, ob. x 4 : celule principale, capsula adenomului şi tiroida de vecinatate **B.** Apudom pancreatic, ob.x 10, cu plaje de celule Grimelius pozitive. **C.** Adenom hipofizar cu celule cromofobe, coloraţie hematoxilină eozină, ob. x 4

Examenul histopatologic arată un adenom cu celule clare în toate fragmentele de paratiroidă, cu reacţie Grimelius pozitivă (APUD-om) (fig. 1A). Microscopia electronică evidenţiază celule endocrine cu vacuole şi granule secretorii de glicogen în citoplasmă. Pacienta revine după 2 luni cu dureri epigastrice. Tranzitul baritat duodenogastric arată un stomac mărit de volum, pasaj duodenojejunal tardiv cu aspect de stază. Ecografia pancreatică este neconcludentă. Arteriografia supraselectivă splenopancreatică arată un nodul hipervascularizat, de 6 mm, situat la nivelul cozii pancreasului. Intraoperator se găseşte pancreas mărit de volum, cu un nodul de 6 mm pe faţa anterioară a cozii. Se practică enucleerea formaţiunii. Examenul histopatologic extemporaneu nu evidenţiază celule tumorale maligne. Se practică hemipancreatectomie stângă de reducere, cu conservarea splinei. Examenul microscopic pe cupe seriate arată adenom pancreatic cu reacţie Grimelius pozitivă în nodul (gastrinom) (fig. 1 B) şi hiperplazie adenomatoasă în rest. Microscopia electronică evidenţiază celule endocrine pancreatice cu granule secretorii de glucagon şi somatostatină. Evoluţia postoperatorie este dramatică, cu dezechilibru hidroelectrolitic major, tulburări psihice, impunând o reanimare susţinută, cu rezultat favorabil.

Se reinternează în ianuarie 1986 cu sindrom perforativ şi melenă. Explorarea chirurgicală descoperă ulcer perforat acoperit situat pe a 2-a porţiune a duodenului juxtavaterian, penetrant în pancreas, hemoragic. Se practică sutura ulcerului, gastrectomie subtotală, vagotomie tronculară, urmată de montaj Billroth II. Examenul histochimic al mucoasei antrale arată hiperplazia celulelor G. După o perioadă de evoluţie favorabilă prezintă o nouă hemoragie digestivă. Endoscopic se constată esofagită gradul II, gastrită de bont, jejunită, ulceraţii superficiale care sângerează profuz. Se administrează Ranitidină, se efectuează transfuzii, însă evoluţia este nefavorabilă şi bolnava decedează.

La necropsie se găseşte: adenom hipofizar, hipertrofie şi calcificări în epifiză, hiperplazie timică, 3 ulcere subvateriene cu diametrul de 1-3 cm, posterioare, penetrante în pancreas, hipertrofie suprarenală, hipotrofie uterină, nefroză, hepoatosplenomegalie. Examenul histologic arată: adenom cromofob hipofizar (fig. 1 C).

Putem încadra cazul într-o neoplazie endocrină multiplă tip I (sindrom Wermer) .

Observaţia. 2. Bolnavul B.G., de 28 de ani, se internează în serviciul nostru pe 5 VII 1989 (FO 1721) pentru dureri epigastrice postprandiale precoce, greţuri, vărsături, fatigabilitate, scădere ponderală marcată (20 kg/3 luni), inapetenţă, diaree (20 scaune/zi).

Din antecedentele heredocolaterale reţinem ca ambii părinţi au avut o suferinţă gastroduodenală, tatăl fiind operat de mai multe ori de ulcer duodenal, iar mama a decedat prin ulcer gastric malignizat. Boala actuală debutează insidios la vârsta de 20 ani, cu dureri epigastrice cu caracter sezonier, ritmate de mese şi cu predominenţă nocturnă, care nu pot fi controlate prin tratament medical. Este confirmat radiologic cu ulcer duodenal având spitalizări repetate. În 1986 este operat în alt serviciu pentru ulcer duodenal practicându-se vagotomie tronculară bilaterală cu gastroduodenostomie laterolaterală tip Jaboulay, dar la un este diagnosticat radiologic cu un ulcer recidivat postoperator. În decembrie 1987 se reintervine pentru ulcer dublu situat la nivelui anastomozei practicându-se hemigastrectomie cu gastrojejunoanastomoză tip Hoffmeister-Finsterer. Explorarea chirurgicală la acea dată descrie o tumoră pancreatică de 2-3 cm la nivelul corpului care nu se extirpă datorită stării generale precare a pacientului. Evoluţia postoperatorie este favorabilă doar pentru 2 luni, după care simptomele reapar şi în martie 1989 este reoperat în urgenţă pentru ulcer jejunal recidivat postoperator perforat cu peritonită generalizată pentru care se practică sutura perforaţiei, lavaj şi drenajul cavităţii peritoneale.

La internarea în serviciul nostru, bolnavul, cu stare generală influenţată, caşectic (T=183 cm, G=46 kg), cu tegumente palide, cu pliu cutanat persistent, cu discret aspect clinic de acromegalie, prezintă abdomen dureros la palpare în epigastru. Biologic prezintă anemie, hipercalcemie, hipersecreţie şi hiperaciditate peste 100 mEq/L ajungând până la 126 mEq/L aciditate liberă. Tranzitul baritat esogastric arată bont gastric mic, cu stază pliurii mult îngroşate, cu nişă pe marea curbură juxtaanastomotic şi nişă jejunală. Endoscopia digestivă superioară evidenţiază stomac rezecat cu anastomoză termino-terminală, gastrita bontului, stomită, ulcer recidivat postoperator gigant, situat sub gura de anastomoză. Radiografia craniului arată aspect selar balonizat, cu dimensiuni crescute, pereţi subţiri cu dublu contur la nivelul planşeului, decalcificarea apofizelor clinoide şi a oaselor bolţii, frontalul prezentând 2 imagini lacunare de 42/25 cm, iar ecografic se decelează litiază renală stângă.

La reintervenţie se evidenţiază ulcer recidivat postoperator complicat cu fistulă gastrojejunocolică. Se practică sutura în două planuri a colonului. Se eliberează bontul gastric pentru a putea vizualiza pancreasul corporeo-caudal, care permite palparea unui nodul de 2,5 cm situat pe marginea

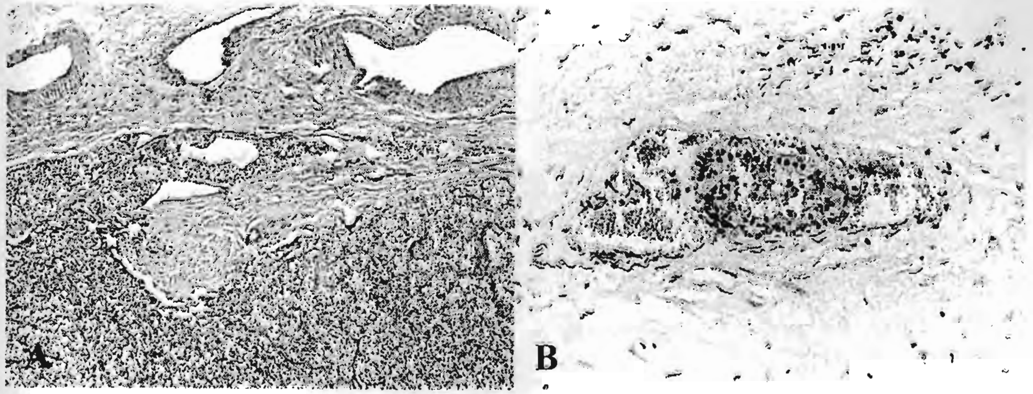


Fig. 2. Aspecte histopatologice adenom paratiroidian
A. Adenom cu infiltrare parţială a capsulei, coloraţie hematoxilină eozină, ob. x 4 :
B. Embolii tumorale în vasecelule principale, capsula adenomului şi tiroida de vecinatate, , coloraţie hematoxilină eozină, ob. x 4

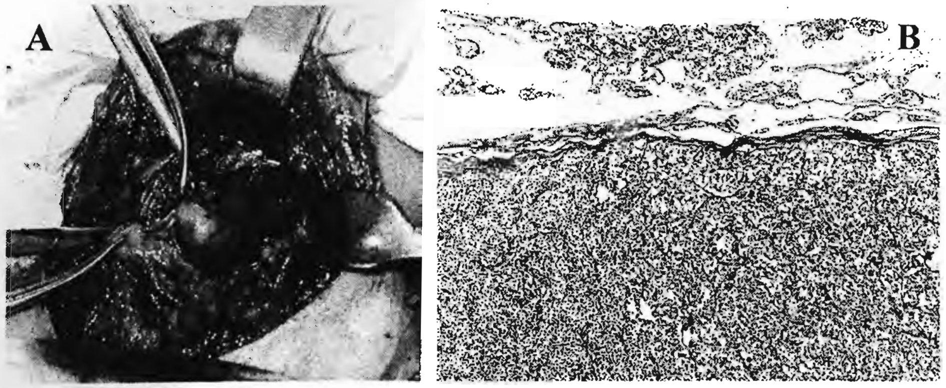


Fig. 3. Adenom paratiroidian recidivat
A. Paratiroidectomie stângă – aspecte intraoperatorii
Adenom paratiroidian cu celule principale, partiroidă restantă atrofică, capsulă conjunctivă fina continuă, col. van Gieson, ob. x 4,

superioară a pancreasului la limita dintre cap şi corp. In vecinătate se găseşte un mic ganglion care se extirpă, examenul histopatologic extemporaneu arătând ţesut pancreatic endocrin. Se practică enucleerea acestui nodul bine delimitat, de consistenţă dură, de culoare alb-cenuşie pe secţiune. Se practică totalizarea gastrectomiei urmată de anastomoză esojejunală terminoterminală pe ansă în Y tip Roux. Examenul anatomopatologic arată gastrinom cu celule mici şi dispoziţie în rozetă din tumora pancreatică, cu granule de secreţie tip gastrină la examenul microscopic electronic, limfonodul cu metastază de gastrinom pancreatic şi ulcer cronic recidivat postoperator, cu întins proces de fibroză.

În perioada 1991-1996 bolnavul se internează în Clinica Endocrinologică unde se constată afectarea a cel puţin trei glande endocrine: antehipofiza în care se găseşte un adenom hipersecretant diagnosticat pe baza aspectului clinic, radiografiei de şea turcească, computer-tomografiei şi dozării hormonului de creştere; paratiroide - hiperparatiroidism primar suspectat clinic pe baza durerilor musculare, asteniei, confirmat biologic (hipercalcemie, hipercalciurie, hipermagnezemiei, hipofosforemiei, creşterii nivelului seric al parathormonului) şi imagistic (ecografie, computer-tomografie); pancreas – gastrinom operat.

Pacientul a fost tratat permanent cu bromcriptina, 1/2 comprimat/zi, iar din 1993 cu predninson, eutirox şi testolent. La internare în clinica noastră, bolnavul (T=183 cm, G= 64 kg), cu status acromegalic, prezintă în regiunea cervicală anterioară, la nivelul lobului tiroidian stâng un nodul de 4 cm. Scintigrafia tiroidiană cu ^{99m}Tc arată un nodul hipofixator la polul inferior al lobului tiroidian stâng.

În decembrie 1996 cervicotomia exploratorie evidenţiază un adenom paratiroidian triplu: unul voluminos, cu diametrul de 3 cm, care porneşte de la polul inferior al lobului tiroidian stâng şi ajunge în mediastin, unul de 1 cm dezvoltat din paratiroida superioară stângă, adiacent unui nodul tiroidian stâng de 2 cm la nivelul polului superior şi o tumoră de 2,5 cm situată în spatele bazei lobului tiroidian drept, de aspect gri-gălbui. Paratiroida superioară dreaptă nu se identifică. Se practică ablaţia adenomului stâng inferior împreună cu grăsimea mediastinală, lobectomie subtotală stângă împreună cu adenomul superior stâng şi ablaţia adenomului paratiroidian drept. Examenul anatomopatologic pe cupe seriate arată în formaţiunea inferioară stângă alături de un fragment timic o glandă paratoiroidă cu modificări hiperplazice de tip adenomatos şi infiltrare parţială a capsulei (fig. 2A), cu unele embolii tumorale în vase (fig. 2B); în formaţiunea superioară stângă ţesut paratiroidian cu zone de degenerescenţă chistică, proliferări papilifere, hiperplazie adenomatoasă cu celule oxifile şi celule clare; în lobul tiroidian stâng guşă coloidă cu dilataţii chistice gigante, zone hipofuncţionale şi scleroză interstiţială; în formaţiunea inferioară dreaptă - adenom cu celule oxifile.

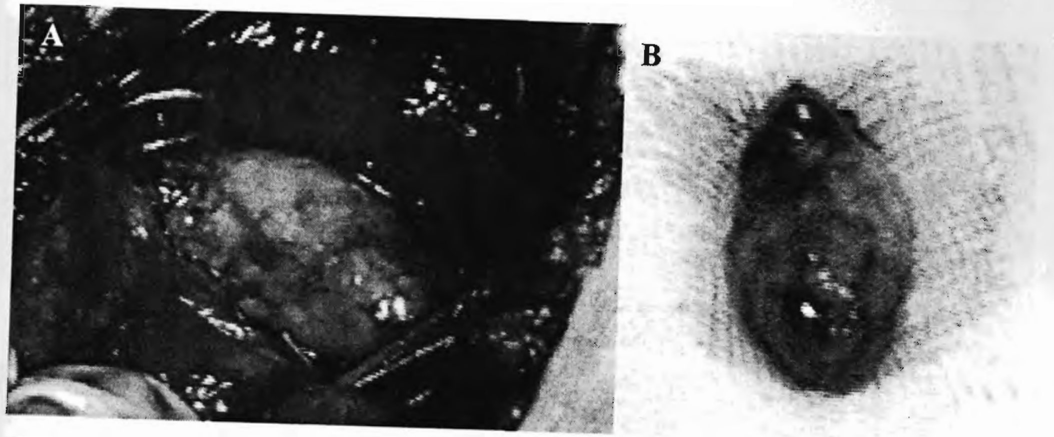


Fig. 4. Adenom paratiroidian
A. aspect intraoperator **B.** aspect macroscopic piesă de rezecţie

Postoperator valorile parathormonului şi calcemiei se normalizează. Controlat la 1 şi 3 ani rezulatul se menţine.

După 3 ani este operat de adenom hipofizar, fără recidive .

Se reinternează după alţi 8 ani cu hipercalcemie, PTH crescut şi formaţiune de 1,5 cm situată în loja tiroidiană stângă, cu semnal Doppler intens. Cervicotomia iterativă descoperă un adenom paratiroidian stâng şi se practică ablaţia sa cu totalizarea lobectomiei (fig. 3A).

Examenul histopatologic evidenţiază adenom paratiroidian cu celule principale, guşă coloidă (fig. 3B). Controlat la 1, 3, 5, şi 10 ani nu prezintă recidive.

Observaţia 3. Bolnava N.M., în vârstă de 57 ani, este internată în clinica noastră în 21.11.2005 (F.O. 2670) pentru dureri osteoarticulare difuze, cecitate ochi drept. Pacienta cunoscută cu hipertensiune arterială (TA 170/100 mmHg) relatează că ambii părinţi au decedat la vârste tinere prin complicaţii ale bolii hipertensive. A fost operată în urmă cu 5 luni pentru adenom hipofizar, pentru care s-a practicat ablaţia intracapsulară a unui adenom cromofob. Postoperator a beneficiat de radioterapie. Bolnava prezenta hipercalcemie, valori serice crescute ale parathormonului, colecistită calculoasă, ulcer duodenal, litiază renală stângă.

Ecografia cervicală arată la nivelul polului inferior tiroidian stâng o formaţiune hiperecogenă bine vascularizată, de 1,5 cm. Tomodensitometria craniană enidenţiază o neoformaţiune intraşelară (adenom recidivat). Radiografia scheletului prezintă leziuni tipice de hiperparatiroidism primar. Se intervine chirurgical şi se practică ablaţia adenomului paratiroidian stâng inferior (fig. 4) şi lobectomie totală stângă pentru guşă coloidă anizofoliculară. Examenul histopatologic confirmă un adenom constituit din celule principale cu o capsulă sclerohialină, calcificări şi izolate degenerări chistice. Postoperator, valorile parathormonului s-au normalizat. Bolnava rămâne în urmărirea clinicii de endocrinologie pentru identificarea precoce a altor leziuni endocrine ulterioare, posibil pancreatice.

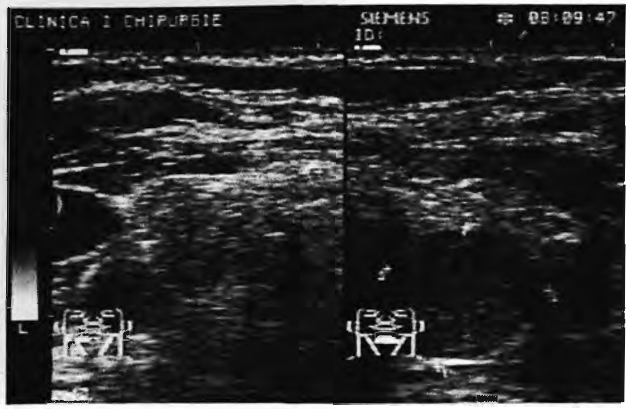


Fig. 5. Ecografie cervicală. Pe aria de proiecție a paratiroidei stângi inferioare se evidențiază o formațiune hipoecogenă neomogenă de 21/18 mm

Observația 4. Bolnavul M.P., de 68 ani, aflat în evidența Clinicii Endocrinologice Iași de 33 ani cu adenom hipofizar, este transferat în serviciul nostru cu adenom paratiroidian stâng. Bolnavul a fost operat în 1985 în urmă cu 21 ani pentru adenom cromofob hipofizar pentru care s-a practicat rezecție transsfenoidală. În urmă cu o lună, la internarea de control în Clinica Endocrinologică, se constată valori crescute ale calcemiei (11,35 mg%), asociate cu osteoporoză severă și valori crescute ale PTH (218 pg/mL). Radiografia de craniu arată o șa turcească cu aspect tumoral expansiv. Tomodensitometria craniană confirmă existența unei formațiuni nodulare hipodense și hipofixante de 2/2 cm, situată intraselar, cu osteoliza dorsiumului selar, aspect ce sugerează un adenom hipofizar recidivat.

Ecografia cervicală evidențiază în aria de proiecție a paratiroidei stângi inferioare o formațiune hipoecogenă neomogenă de 21/18 mm, cu important semnal Doppler în interior, cu adenopatie laterocervicală stângă de 1 cm (fig. 5). Ecografia abdominală arată un colecist ocupat de un calcul de 15 cm, pancreas normal, suprarenale normale, rinichi normal. Se intervine chirurgical prin cervicotomie Kocher, se identifică adenomul paratiroidian inferior stâng, cu diametru de 2 cm, care se extirpă (fig. 6).

Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de adenom paratiroidian predominant cu celule principale. A doua zi postoperator, valorile parathormonului se normalizează. Bolnavul rămâne în urmărirea clinicii de endocrinologie pentru identificarea precoce a altor leziui endocrine ulterioare.

Observația 5. Pacienta A.F., în vârstă de 33 ani, a fost internată în Clinica I Chirurgie Iași pentru hipoglicemii severe. Pacienta a avut multiple internări în secții de neurologie și psihiatrie, fiind în evidență cu crize epileptiforme, tulburări de personalitate și un intelect la limita inferioară a normalului. Examinările biologice efectuate în Clinica Endocrinologică Iași au evidențiat niveluri foarte scăzute ale glicemiei (25-70 mg/dL), valori mari ale insulinemiei, iar ecografia decelează la nivelul corpului pancreasului o formațiune neomogenă de 57 x 31 mm, calcul de 3 mm caliceal inferior renal drept, iar la nivel cervical, posterior de lobul tiroidian drept o formațiune hipoecogenă de cca 15 mm diametru.

Ca urmare a suspiciunii de adenom paratiroidian, s-a dozat calciul seric, care a avut valori mult crescute (11,57 mg/dL), iar fosforul, concentrații reduse (2,25 mg/dL). S-a concretizat astfel, tabloul unei afectări pluriendocrine - sindromul MEN I. Ca urmare, explorările au fost completate de examen CT cranian (care a exclus o leziune hipofizară) și scintigrafie cu ^{99m}Tc (care a confirmat prezența formațiunii - moderat hiperfixatoare - de la nivelul lobului tiroidian drept). *Insulinemia a fost* de 12,7 µU/mL (VN < 7), iar concentrația serică a parathormonului de 456 pg/mL. Diagnosticul final a fost de sindrom MEN I - adenom paratiroidian, hiperparatiroidism primar, tumoră endocrină pancreatică - insulinom, comițialitate, litiază renală dreaptă. S-a intervenit chirurgical sub anestezie generală cu intubație oro-traheală, abordându-se în aceeași etapă operatorie atât tumora pancreatică cât și cea paratiroidiană. Laparoscopia exploratorie a decelat o tumoră de cca 30 x 50 mm localizată la nivelul corpului pancreasului, confirmată ecografic intraoperator, dar nu s-a putut rezeca laparoscopic, impunându-se conversia, care a permis enucleorezecția; prin cervicotomie laterală, s-a efectuat ablația adenomului paratiroidian (fig. 7). Evoluția postoperatorie a fost complicată de dezvoltarea unei fistule pancreatice cu debit redus, care s-a vindecat prin tratament conservator (Octreotide) dar a prelungit spitalizarea.

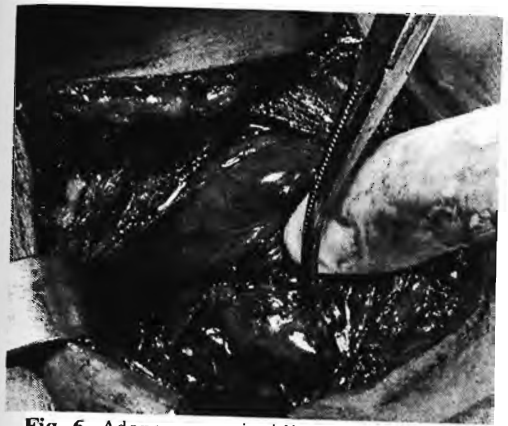


Fig. 6. Adenom paratiroidian stâng inferior. Aspect intraoperator

Examenul histopatologic a precizat diagnosticul de adenom paratiroidian cu celulă clară și respectiv, insulinom pancreatic cu depozite de amiloid, colorațiile specifice (Grimelius, roșu Congo) fiind pozitive. Microscopia electronică efectuată pe specimenele din tumora pancreatică a evidențiat prezența în celulele tumorale atât a granulelor de gastrină și cât și a celor de insulină, deși tabloul clinic era de insulinom (*fig.* 8). Pacienta rămâne în urmărirea clinicii endocrinologice pentru descoperirea unei eventuale tumori hipofizare.

DISCUȚII

În cadrul afectărilor endocrine multiple, afectarea paratiroidelor este cea mai frecvent întâlnită, fapt ce se verifică și pe statistica noastră.

NEM 1 (sindromul Wermer) este o boală cu transmitere autosomal dominantă și interesează **glandele paratiroide** (hiperparatiroidism - adenoame, hiperplazie), **pancreasul endocrin** (gastrinom, insulinom,

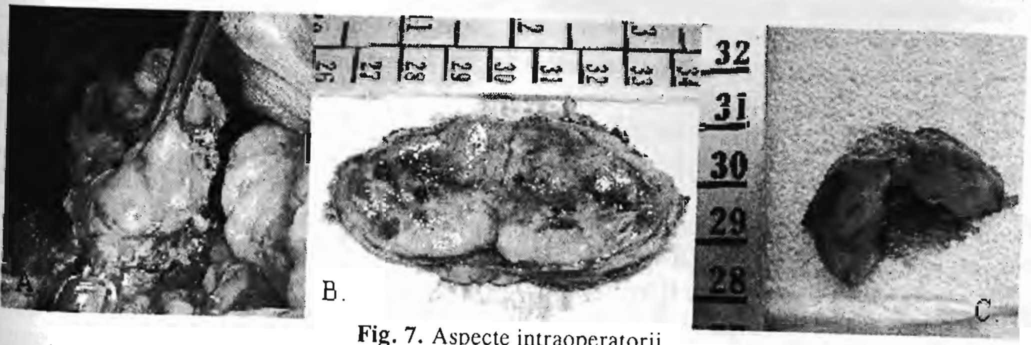


Fig. 7. Aspecte intraoperatorii
A. Enucleorezecția insulinomului de corp de pancreas; **B.** Insulinomul pancreatic secționat; **C.** Adenomul paratiroidian secționat

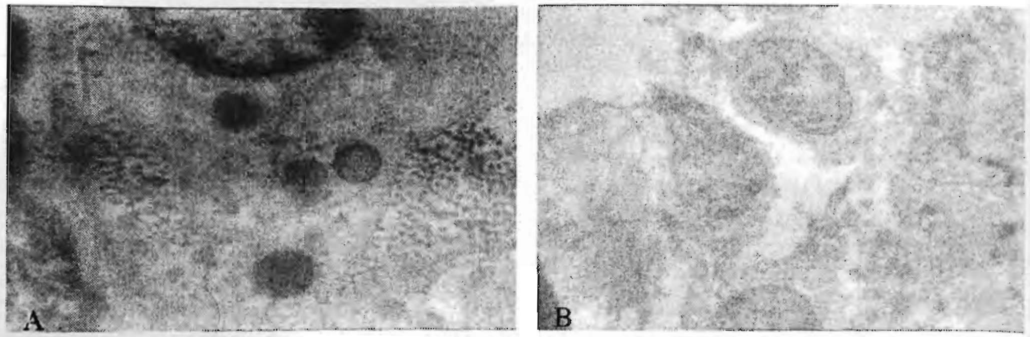


Fig. 8. Tumoră pancreatică endocrină – microscopie electronică
A. Celulă secretantă de insulină (celulă beta) - 6500x ;
B. celulă secretantă de gastrină (celulă alfa) – 1100x

glucagonom, VIP-om, tumoră secretoare de polipeptid pancreatic) şi **hipofiza anterioară** (prolactinom, tumori secretante de somatotrop, corticotrop sau tumori nefuncţionale). În sindromul Wermer pot fi prezente, în plus, cu o frecvenţă variabilă, adenoame tiroidiene şi afecţiuni ale suprarenalei, dar nu feocromocitom sau carcinom medular tiroidian (1, 2). În 3 cazuri cu vârste tinere (28–33 ani) cu predispoziţie familială sindromul Wermer a fost complet (adenom paratiroidian de abicei multiplu, gastrinom sau insulinom pancreatic şi adenom hipofizar – prolactinom, tumoră secretantă de somatotrop), iar în celelalte cazuri cu vârsta cuprinsă între 57 şi 68 ani, asocierea interesa paratiroida şi hipofiza anterioară la intervale de 1-21 ani. Afectarea pancreasului endocrin în 3 din 5 cazuri şi în special gastrinoamele sunt responsabile de complicaţii dramatice ale ulcerelor peptice multiple, recidivante, jos situate, care au determinat decesul într-un caz.

În 1954, Wermer publică un caz al unui pacient care, împreună cu cele patru fiice ale sale, prezentau ulcere peptice asociate cu alte tulburări hormonale (3), observaţie pe care Zollinger şi Ellison o vor prelua în studiul lor. Robert Zollinger şi Edwin Ellison, în 1955, adunând patru cazuri din literatură şi două din experienţa personală, descriu sindromul care le poartă numele, caracterizat prin ulcere jejunale cu hipersecreţie şi hiperaciditate gastrică, recidivante după tratamentul chirurgical clasic, secundar unei tumori pancreatice cu celule non-beta insulare (4). După câţiva ani s-a identificat gastrina, hormonul care explică modificările clinico-paraclinice din sindromul Zollinger-Ellison.

Incidenţa sindromului Wermer este relativ rară (3-20 cazuri la 100 000 locuitori), cu o penetranţă foarte mare şi o afectare egală a ambelor sexe (1). Sunt descrise doua forme de NEM 1 : sporadică si familială.

NEM 1 este o afecţiune genetică dominant autosomală. Locusul afectat se găseşte pe cromozomul 11, braţul lung, banda 13 şi codează *menina* (proteină nucleară de 610 aminoacizi a cărei conformaţie nu o încadrează în alte familii structurale descrise până în prezent), ce stabileşte interacţiuni reglatorii cu mai mulţi factori transcripţionali, precum AP1, JunD, Smad3, NFkB (1,5) şi, astfel, este implicată în reglarea unor funcţii celulare importante, cum ar fi replicarea ADN, repararea leziunilor ADN, precum şi în transcripţie. Gena ce codează menina are o organizare multiexonică (10 exoni), şi diverse studii au identificat până în prezent peste 400 de mutaţii punctiforme somatice sau de linie germinală cu localizare în variaţii ei exoni. Alterările genice descrise sunt fie mutaţii de tip *missense* (situaţie în care alterarea unei baze azotate duce la schimbarea aminoacidului codat de către acel codon, circa 20% din cazuri), fie de tip *nonsense* (situaţie în care se generează un codon stop care conduce la obţinerea în final a unui lanţ proteic amputat, circa 20% din cazuri), fie mutaţii afectând situsurile de matisare (7%), fie decalaj al cadrului de citire codonic prin inserţii sau deleţii (restul de 50% din cazuri). În timp ce prima categorie de mutaţii se asociază mai frecvent cu hiperparatiroidism izolat, cea de-a doua este asociată cu malignitatea (1). Alterarea structurală asociată acestor mutaţii se reflectă în plan funcţional în perturbarea interacţiunii prin diversele domenii componente ale meninei cu JunD (codonii 1-40, 139-242, 323-428), Smad3 (codonul 478) şi NFKB (codonii 276-479). Menina acţionează ca un factor supresor tumoral. Actualmente, diagnosticul ADN adresat genei pentru menină este important în identificarea precoce a mutaţiilor prezente în genomul somatic al purtătorilor asimptomatici, cărora li se indică supraveghere periodică (screening biochimic şi/sau radiologic) pentru diagnosticul precoce al sindromului Wermer tipic, dezvoltat în decada 4 sau 5 (1). Aproximativ 10-20% dintre cazurile NEM 1 sunt secundare unor alterări genice în afara exonilor funcţionali ai genei (în promoter, regiunile vecine non-translabile UTR). De obicei, leziunile sunt metacrone, vârstnici prezentându-se adesea cu o simptomatologie mai completă.

Glandele paratiroide sunt primele şi cel mai frecvent afectate în NEM 1 (95%). Toate cele patru glande sunt hiperactive, descărcând în circulaţie cantităţi mari de parathormon ; se produce hipercalcemie, prezentă cu mulţi ani înainte de a fi descoperită întâmplător sau prin screening familial. Se constată adenoame paratiroidiene multiple ca în primele două observaţii şi tendinţa la recidivă ca în obsevaţia 2. Hipercalcemia nerecunoscută poate duce la eliminarea calciului în exces prin urină, cu apariţia secundară a litiazei urinare ca în patru din cele 5 observaţii ale noastre sau litiază biliară ca în 2 din obsevaţiile analizate. Majoritatea persoanelor cu susceptibilitate de a avea NEM 1 vor face hiperparatiroidism simptomatic în jurul vârstei de 50 ani, dar boala poate fi depistată înainte de 20 ani. Hiperparatiroidismul poate fi asimptomatic mulţi ani (1).

Hiperparatiroidismul este sindromul de debut care conduce la diagnosticul de NEM, de aceea se recomandă dozarea calcemiei şi a parathormonului la toţi pacienţii cu tumori ale pancreasului endocrin şi la membrii familiilor acestora.

Tabloul clinic se traduce prin semne generale astenie, nervozitate, anorexie, constipaţie, poliurie, tablou completat uneori de semne sugestive pentru diagnostic - litiază urinară cu caracter recidivant, dureri musculare sau osoase. În majoritatea cazurilor, manifestările clinice apar mai precoce decât în hiperparatiroidismul sporadic. Diagnosticul hiperparatiroidismului în NEM 1 se bazează pe creşterea nivelelor serice ale calciului şi creşterea valorilor parathormonului (PTH) în contextul afectării şi altor glande endocrine (pancreas endocrin, hipofiză, suprarenală). Toţi pacienţii au prezentat niveluri serice crescute ale calcemiei şi PTH, cu normalizarea valorilor după ablaţia adenoamelor.

Anatomopatologic se evidenţiază uneori o hiperplazie difuză a celulelor principale, aspect important pentru chirurg, care va căuta sistematic toate cele patru glande, dar şi eventualele glande supranumerare (15% din cazuri), explicând recidivele ca în observaţia 2.

Tratamentul constă în extirparea a trei glande şi a unei mici părţi din a patra. Postoperator se va monitoriza calcemia pentru a înregistra hiperparatiroidismul recurent.

Aproximativ unul din trei pacienţi cu NEM 1 au tumori pancreatice endocrine

(TPE) – gastrinoame, care determină sindromul Zollinger-Ellison, caracterizat prin ulcere peptice severe care, netratate, duc la perforaţii gastrice sau intestinale, hemoragii digestive. **Interesarea pancreasului endocrin** este frecventă în sindromul Wermer, adesea după 10-20 de ani de la diagnosticarea unui hiperparatiroidism la pacientul respectiv.

Gastrinoamele din NEM 1, sunt multicentrice şi au o incidenţă în medie 25% (9-70%) (1). La 30% dintre bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison se poate stabili diagnosticul de MEN 1. Peste 60% din bolnavii cu MEN 1 au niveluri crescute ale gastrinemiei.

Unii pacienţi cu NEM tip 1 pot prezenta sindromul Zollinger-Ellison înainte de manifestările hiperparatiroidismului ca în observaţia 2. Gastrinomul poate debuta fie prin durere abdominală şi diaree, fie prin complicaţii ale ulcerului peptic (perforaţie, hemoragie) ca în observaţia 2. Sindromul Zollinger-Ellison este cel mai frecvent sindrom „insular" pancreatic la bolnavii cu NEM 1, urmat de insulinom întâlnit la peste 30% din cazuri ca în observaţia 5. Sindromul Zollinger-Ellison din NEM 1 are aceleaşi semne clinice ca şi manifestarea izolată a aceluiaşi sindrom: diaree cronică şi existenţa unor ulcere digestive înalte sau joase ca în observaţia 1. Manifestările sindromului Zollinger-Ellison asociat cu NEM 1 apar la pacienţi mai tineri decât cei cu forma sporadică, cu o prevalenţă mai mare la femei, ca în observaţia 1.

Gastrinomul poate avea localizări diferite: pancreas, jejun, stomac, ficat, rinichi, noduli limfatici. Diversele studii au arătat că 5-60% dintre aceste tumori sunt situate în pancreas, 3-38% în duoden şi până la 23% în limfonodulii peripancreatici şi periduodenali. Este descris un "triunghi al gastrinomului", o zonă bine delimitată în care se găsesc majoritatea gastrinoamelor (6,7). La 43% din pacienţi există posibilitatea localizării duodenale a unor gastrinoame de dimensiuni mici, dar cu potenţial ulcerogen important (5). Aceste microtumori, frecvent multiple, cu diametre de 0,5-0,6 cm, situate intraepitelial, nu se percep palpator putând fi decelate prin ecografie endoscopică sau intraoperatorie prin duodenotomie şi eversiunea mucoasei sau transiluminare endoscopică (8). A fost semnalată ameliorarea tabloului clinico-paraclinic al acelor bolnavi la care, odată cu gastrectomia totală, s-a rezecat şi regiunea bulbară îndepărtând în acest mod un gastrinom neidentificat preoperator. Au mai fost descrise la nivelul limfonodulilor peripancreatici, periduodenogastrici microtumori încapsulate gastrin-pozitive, care pot fi primare sau secundare de la gastrinoame pancreatice ca în observaţia 2 sau duodenale oculte descoperite întâmplător prin secţiuni seriate, după ce iniţial scăpaseră examenului anatomopatologic (9). Procentul de depistare intraoperatorie a tumorilor a crescut de la 10 şi 38% la peste 80% odată cu introducerea ecografiei intraoperatorii în explorarea pancreasului. Ideal ar fi ca, toate cazurile cu NEM 1 să fie investigate complex pentru depistarea tuturor tumorilor endocrine cu localizări variate. Explorarea imunohistochimică va permite detectarea precisă a hormonilor polipeptidici. În ultima noastră observaţie deşi bolnava prezenta clinic tablou de hipoglicemie severă, electronmicroscopic s-au întâlnit granule secretorii de gastrină şi insulină.

Rata malignităţii gastrinoamelor asociate cu NEM 1 este de 50%. Prognosticul gastrinoamelor maligne este mai bun pentru tumorile cu potenţial metastazant limitat ca în observaţia nr. 2 sau pentru cele cu localizare limitată la limfonodulii regionali şi nefavorabil pentru tumorile cu o capacitate metastazantă crescută.

Tratamentul gastrinoamelor este dificil. Clasic se recomanda gastrectomia totală. În prezent se recurge la administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, uşor de administrat pe cale orală, care previn apariţia complicaţiilor în sindromul Zollinger-Ellison.

La 51-65% dintre bolnavii cu NEM 1 este afectată **hipofizară anterioară**, dar numai 15% din ei au manifestări clinice, simptomatologia fiind determinată fie de prezenţa unei tumori, fie de tulburări endocrine. Cel mai frecvent se înregistrează prolactinomul (Fig. 1B) ca în prima noatră observaţie. În 1/3 din cazuri pot să apară semne ale hipersecreţiei hormonului de creştere (acromegalie) ca în observaţia 2 şi, mai rar, ale ACTH sau MSH.

Screeningul mutaţiilor genice poate identifica mai mult de 85% din pacienţii cu NEM 1. Deşi în 3 cazuri a existat suspiciunea unei predispoziţii familiale screeningul mutaţiilor genice nu s-a putut realiza la acea vreme.

Clinica pacienţilor cu NEM 1 variază în funcţie de asocierea tumorilor endocrine. Peste 80% din bolnavi au hiperparatiroidism (hipercalcemie, nefrocalcinoză). Tabloul clinic este influenţat şi de tipul de tumoră pancreatică endocrină (TPE). Ulcerul peptic şi complicaţiile sale sunt sugestive pentru gastrinom (54% din NEM 1); crizele de hipoglicemie apar în cazul prezenţei *insulinomului* (20% din NEM I). VIP-oamele (sindrom diareic sever, tulburări electrolitice) se întâlnesc la 3% din pacienţii cu NEM 1. Tabloul clinic poate fi completat de prezenţa cefaleei, tulburări de vedere, modificări ale câmpului vizual, acromegalie, sindrom Cushing (5).

Datele de laborator sunt reprezentate de investigaţiile hormonale pentru diferitele tumori: nivelurile gastrinei serice mai mari de 115 ng/ml orientează diagnosticul spre sindrom Zollinger-Ellison; creşterea nivelurilor serice de insulină, peptid C sau concentraţiilor de proinsuline sunt specifice insulinomului; niveluri ridicate ale glucagonomului seric definesc glucagonomul; creşterea nivelurilor serice de VIP definesc biochimic VIP-omul; în tumorile adenohipofizei se găsesc valori mari ale hormonului de creştere, factorului de creştere insulin-like (IGF-1) şi prolactinei;

Diagnosticul NEM se precizează pe baza tabloului clinic sugestiv pentru atingerea poliglandulară, pe datele biochimice şi prin metode imagistice, care vor aprecia morfologia şi topografiei paratiroidelor (ecografie, CT, IRM, scintigrafie paratiroidiană), identificarea TPE (ecografie endoscopică, scintigrafie cu octreoscan, arteriografie, ecografia intraoperatorie) şi interesarea hipofizară (radiografie de şea turcească, CT, IRM cranian) (10). Explorarea organelor ţintă este foarte importantă: radiografie eso-gastro-duodenală – ulcer peptic (gastrinom), ecografie renală – litiază renală (hipercalcemie, hiperparatiroidism) etc.

Diagnosticul precoce de NEM are la bază ancheta familială, urmată de examene imagistice sau biologice (inclusiv determinarea mutaţiilor genetice – menina) (1,11).

Diagnosticul histopatologic. În toate glandele paratiroide se observă hiperplazia glandulară, proliferarea difuză sau nodulară a celulelor principale, printre care apar celule oncotice, adenoame. La nivel pancreatic se observă numeroase microadenoame, mai ales la nivelul cozii, cu dispoziţie trabeculară. Imunohistochimic se evidenţiază celulele tumorale cu anticorpi anti polipeptidpancreatic, glucagon, insulină şi gastrină. Gastrinoame localizate în prima porţiune a duodenului sunt pozitive pentru gastrină şi pot da metastaze în nodulii limfatici regionali. La nivelul stomacului se evidenţiază hiperplazia difuză a celulelor enterochromafin-like, iar dacă există tumori, acestea rar au potenţial de metastazare. Examenul anatomopatologic evidenţiază în adenohipofiză mai frecvent adenoame, mai rar hiperplazie şi extrem de rar carcinoame.

Tratamentul NEM 1 nu trebuie privit ca tratamentul unei tumori localizate la nivelul unui organ, ci ca abordul unui ţesut patologic sau cu potenţial crescut de a deveni patologic. Toţi bolnavii cu NEM trebuie luaţi în evidenţă şi supravegheaţi toată viaţa, deoarece tumorile pot fi metacrone sau rămân multă vreme asimptomatice.

În NEM 1 cu hiperparatiroidism, se va realiza iniţial paratiroidectomia (îndepărtarea a 3 1/2 sau a celor 4 glande paratiroide) cu autogrefa imediată de ţesut paratiroidian în musculatura antebraţului nondominant cu normalizarea calcemiei şi care poate duce în cazul prezenţei sindromului Zollinger--Ellisson la scăderea hipergastrinemiei şi a hipersecreţiei gastrice acide (12,13). Se va marca ţesutului paratiroidian rezidual cu clipsuri, deoarece este posibilă reintervenţia.

Tratamentul chirurgical, la pacienţii cu gastrinoame confirmate biologic şi imagistic, fără metastaze la distanţă, impune enucleerea sau rezecţia în funcţie de localizarea şi tipul histologic al tumorii (14). În tratamentul gastrinoamelor asociate NEM 1 există două tendinţe: tratament medicamentos (inhibitori ai pompei de protoni, anti-H2) în tumorile sub 2 cm şi tratament chirurgical (rezecţie) când diametrul tumorii depăşeşte 2,5 cm (15). Se preferă excizia locală a tumorii, cu practicarea pancreatectomiei distale pentru tumorile corpului sau cozii pancreasului, operaţie care reduce riscul apariţiei metastazelor. Rezecţia metastazelor hepatice poate fi benefică. În glucagonoame este indicată rezecţia chirurgicală. În VIP--oame este indicată rezecţia tumorilor unice sau multiple, chiar pancreatectomie caudală.

Administrarea de octreotid controlează simptomatologia la 80% din pacienţii inoperabili. Radioterapia internă cu ^{90}Y-octreotide este utilă în TPE (16,17). În prolactinoame si tumorile secretante de somatotrop se recomandă rezecţia chirurgicală. Bromocriptina este folosita în tratamentul prolactinoamelor, iar somatostatina este indicată în mod particular la pacienţii cu acromegalie, la care nu s-a putut îndepărta complet tumora.

Deoarece terapia precoce îmbunătăţeşte **prognosticul**, screeningul este important în toate formele de NEM. Se vor investiga selectiv bolnavii cu risc: cazurile cunoscute de NEM, istoricul familial pozitiv pentru NEM, sindrom Zollinger-Ellison. Testele de screening urmăresc calciul seric, PTH, gastrina, glucoza, prolactina, hormonul de creştere. Studiul genic presupune analiza mutaţiei genei MENIN. Ideal ar fi ca toate cazurile de MEN 1 să fie supuse unor investigaţii complexe de depistare a tuturor tumorilor endocrine cu localizări variate (18,19).

În NEM 1 **prognosticul** este în general bun în prezenţa unei afectări discrete a paratiroidelor, a celulelor insulare pancreatice sau a adenohipofizei. Carcinomul celulelor insulare pancreatice şi carcinoidele sunt lent progresive. Pacienţii cu gastrinom în contextul NEM au un prognostic mai bun decât cei cu forme sporadice de gastrinom. Sindromul Zollinger-Ellison este cea mai importantă **cauză de deces şi de morbiditate** în NEM 1 ca în prima noastră observaţie. Într-un studiu pe 103 pacienţi cu NEM 1, mortalitatea a fost de 46%, decesul survenind după vârsta de 47 ani. (15)

NEM 2A (sindromul Sipple), forma cea mai frecventă a sindromului NEM 2 se caracterizează prin asocierea **carcinomului medular tiroidian (CMT)**, a feocromocitomului uni- sau bilateral (în peste 50% din cazuri) cu **hiperparatiroidismul** (în 15-30% din cazuri), dar fără tumori pancreatice endocrine (20,21,22). Nu am întâlnit acest tip.

CONCLUZII

Interesarea paratiroidelor în MEN este relativ frecventă şi îmbracă două forme: „completă" (afectare paratiroidiană asociată cu afecţiune hipofizară şi TPE), familială, la tineri, când se întâlnesc adenoame paratiroidiene multiple, cu tendinţă la recidive, în care se practică paratiroidectomie subtotală şi forma „incompletă", la vârstnici, la care TPE lipseşte, iar afectarea paratiroidiană interesează de regulă o singură glandă; în aceste cazuri se practică identificarea tuturor paratiroidelor, ablaţia adenomului paratiroidian şi, eventual, biopsie dintr-o a doua glandă paratiroidă. Această atitudine terapeutică individualizată se însoţeşte de o rată scăzută a hipercalcemiei recurente şi de risc scăzut de hipoparatiroidism.

Asocierea gastrinoamelor complică evoluţia bolii, atitudinea terapeutică şi, uneori, rezultatele la distanţă.

Tratamentul bolnavilor cu MEN cu afectare paratiroidiană trebuie făcută în echipă multidisciplinară, aceşti bolnavi fiind supravegheaţi toată viaţa.

BIBLIOGRAFIE

1. Marini F, Falchetti A, Del Monte F et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 20062; 1: 38.
2. Jensen TR, Norton AJ. Pancreatic endocrine tumors. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Saunders Elsevier Science, 2002, 988-1016.
3. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16 (3): 363-371.
4. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709-728.
5. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J et al. Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat* 2002; 20 (1): 35-47.
6. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz Ph, Kloppel G. Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17 (4): 481-488 .
7. Wise SR, Johnson J, Sparks D, Carey LC, Ellison EC. Gastrinoma: the predictive value of preoperative localization. *Surgery* 1989; 106: 1087-1093.
8. Thompson NW, Pasieka J, Fukuuchi A. Duodenal gastrinomas, duodenotomy and duodenal exploration in the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17 (4): 455-462.
9. Delcore R, Friesen SR. Role of pancreatoduodenectomy in the management of primary duodenal wall gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1992; 112 (6): 1016-1023.
10. Palazzo L, Roseau G, Chaussade S, Salmeron M, Gaudric M, Paolaggi JA. Pancreaticoendocrine tumors: contribution of ultrasound endoscopy in the diagnosis of localization. *Ann Chir* 1993; 47 (5): 419-424.
11. Pospai D. Tumorile pancreasului endocrin. In: Buligescu L editor. *Tratat de hepatogastroenterologie*. vol. 2. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1999, 971-987.
12. Schimcke RN. Disorders affecting multiple endocrine systems. In: *Harrison's Priciples of Internal Medicine*. vol. 2, 12th ed. McGraw-Hill Inc, 1991, 1811-1812.
13. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008; 247 (3): 501-510.
14. Târcoveanu E, Strat V, Cotea E et al. Sindromul Wermer. *Chirurgia* 1997; 92 (4): 257-267.
15. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, Giordano TJ. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type I patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg* 2004; 28 (7): 652-658.
16. Li ML, Norton JA. Gastrinoma. *Curr Treat Op Oncol* 2001; 2 (4): 337-346.
17. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L et al. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients. *Clin Endocrinol* (Oxford) 2008; 69 (5): 756-762.

18. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Curr Treat Op Oncol* 2002; 3 (4): 335-348.
19. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): A critical analysis of its value. *World J Surg* 2009. (Epub ahead of print).
20. Marini F, Falchetti A, Del Monte F et al Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 45.
21. Carlig T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 2005; 17 (1): 7-12.
22. Santoro M, Melillo RM, Carlomagne F, Vecchio G,Fusco A. Minireview RET: normal and abnormal functions. *Endocrinol* 2004; 145: 5448-5545.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL HORMONAL AL STERILITĂŢII MASCULINE: PROMISIUNI ŞI EŞECURI

Aproximativ 15% dintre cuplurile umane sunt sterile, în 50% din cazuri sterilitate fiind de cauză masculină. Cauzele masculine ale infertilităţii sunt: genetice, anatomice, endocrine, imunologice, ambientale sau tulburări ejaculatorii. În majoritatea cazurilor, sterilitatea masculină este generată de tulburări ale spermatogenezei şi doar rareori infertilitatea masculină are cauză centrală prin absenţa iniţierii şi menţinerii spermatogenezei. Cauzele genetice, reprezentate de anomalii cromosomice sau mutaţii genice, determină 30% din cazuri, iar în 50% din situaţii sterilitatea masculină este idiopatică. Dezechilibrele hormonale au fost de asemenea asociate cu sterilitatea masculină, astfel că tratamentul de substituţie hormonală reprezintă o soluţie în astfel de situaţii, crescând probabilitatea de obţinere a unei sarcini pe cale naturală sau sporind viabilitatea spermatozoizilor utilizaţi pentru fertilizarea *in vitro*. Tratamentul pulsatil cu GnRH s-a dovedit benefic la pacienţii cu deficit gonadotropic de cauză hipotalamică sau pituitară, inducând androgenizare şi spermatogeneză. De asemenea, această terapie a determinat recăpătarea fertilităţii după tratamentul citostatic al tumorilor testiculare. Insuficienţa pituitară poate fi tratată cu hCG, hMG, FSH urinar purificat sau FSH uman recombinant. Totuşi, cea mai bună variantă o reprezintă administrarea împreună de FSH şi LH la bărbaţi cu hipogonadism hipogonadotropic. Terapia cu FSH are efectele cele mai bune la pacienţii cu oligoteratozoospermie. Terapia cu testosteron este necesară pentru normalizarea acţiunilor androgenilor la bărbaţii cu hipogonadism. Totuşi, terapia de lungă durată cu testosteron determină scăderea numărului de spermatozoizi prin *feed-back* negativ la nivelul hipotalamusului şi hipofizei. Cele mai bune rezultate ale terapiei cu testosteron au fost observate în cazul asocierii cu citrat de tamoxifen, când au fost identificate ameliorări ale numărului de spermatozoizi, motilităţii acestora şi a ratei de apariţie a sarcinilor. Hormonul de creştere (GH) este folosit ca adjuvant la pacienţii cu hipogonadism hipogonadotrop care nu răspund la terapia cu gonadotrofine, deoarece reface motilitatea, concentraţia şi morfologia spermatozoizilor la bărbaţii oligozoospermici. Estradiolul şi fitoestrogenii stimulează reacţia acrosomală şi capacitatea de fertilizare. Citratul de tamoxifen reprezintă tratamentul de elecţie la bărbaţii cu insensibilitate parţială la androgeni, care au testiculi mici, dar prezenţi în scrot. La bărbaţii cu oligozoospermie o altă terapie posibilă este cea cu citrat de clomifen, deoarece acest preparat îmbunătăţeşte semnificativ motilitatea, concentraţia şi morfologia spermatozoizilor, determinând totodată o rată de obţinere a sarcinilor mai mare de 50%. În concluzie, terapia hormonală are aplicabilitate la bărbaţii cu sterilitate, dar se poate utiliza doar la cei cu deficite hormonale (Madhukar D, Rajender S, Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls. *J Androl* 2009; 30 (2): 95-112).

E.V. Gorduza

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

MANAGEMENTUL OBSTETRICAL ÎN CAZUL UNEI PACIENTE CU SINDROM KLIPPEL - TRENAUNAY. PREZENTARE DE CAZ

Iuliana Păun[1], Maria Gavriluţ[1], Gh. Iliev[1], Gh. Costăchescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic "Cuza-Vodă" Iaşi
1. Clinica I Obstetrică Ginecologie
2 Clinica II Obstetrică Ginecologie

OBSTETRIC MANAGEMENT OF KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME. A CASE REPORT (Abstract): A rare case of pregnancy in a patient with the syndrome of Klippel-Trenaunay-Weber is described. The arterio-venous anomalies in this patient originally occurred in her left leg. Her pregnancy was uneventful. A Cesarean section was performed at term. There were no signs of intravascular coagulation or cardiac decompensation. Prophylactic anticoagulant treatment was given during the 3rd trimester and into the early puerperium The clinical course and the risks of a pregnancy with this condition are discussed. **Conclusion**: Klippel-Trenaunay syndrome was once thought to be a contraindication to pregnancy. With careful management, successful pregnancies can be achieved. **Key words**: KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME, PREGNANCY, VENOUS THROMBOEMBOLISM

Sindromul Klippel-Trenaunay este un sindrom rar caracterizat prin triada: varice, hipertrofie osoasă şi a ţesuturilor moi şi hemangioame cutanate (1). Prima dată a fost descris în 1990 de către Klippel şi Trenaunay. De atunci au fost publicate aproximativ 140 de cazuri în literatura de specialitate (2).

Etiologia rămâne necunoscută şi boala apare sporadic. Sunt afectaţi în mod egal atât femeile cât şi bărbaţii, fără nici o asociere cu rasa, şi se manifestă încă de la naştere sau din copilărie (3). Unele teorii se referă la:

- anomalii mezodermice în timpul dezvoltării fetale,
- defect al factorului angiogenetic VG5Q,
- translocaţie a braţului cromosomului 5q si 11p datorită unei mutaţii simple într-unul sau mai multe locusuri (q13.3 ; p15.1)

Fiziopatologia

- Bliznak şi Staple: afectare intrauterină a ganglionului simpatic sau a tractului intermediolateral în legătură cu anastomozele arterio-venoase.
- Servelle: anomaliile venoase profunde cu obstrucţie a fluxului venos determină hipertensiune venoasă cu dezvoltarea varicelor şi hipertrofia extremităţii afectate.
- Baskerville et al.: defect al mezodermului în timpul dezvoltării fetale determină menţinerea comunicării arterio-venoase.
- McGrory şi Arnadio: asociere între displazia mezodermului şi ectodermului. Sporadic s-au descris câteva cazuri cu transmitere AD. La un caz cu gemeni monozigoţi, cu unul dintre copii sănătos, s-a emis ipoteza transmiterii paradominante cu defect al unei gene şi afectarea homozigoţilor. Boala poate afecta şi heterozigoţii ce suferă

mutaţie somatică în embriogeneză.

Clasic sunt descrise 3 semne: hipertrofia ţesuturilor moi şi a oaselor, varice şi leziuni la nivelul pielii: "port-wine stain". Alte anomalii asociate pot fi: vene atipice (72% din cazuri prezintă V. sciatică persistentă), anomalii ale venelor profunde: dilataţii anevrismale, hipoplazia/aplazia/absenţa valvelor venoase, fistule arterio-venoase, limfangioame, polidactilie/sindactilie, telangiectazie, hipertrofie facială asimetrică şi implicaţii pleurale.

Morfopatologia

Pe suprafaţa internă a vaselor cu malformaţii apar frecvent vezicule limfatice.

Anomaliile sistemului venos pot determina protruzia venelor pe suprafaţa pielii.

Diagnostic clinic

Mărirea de volum a extremitaţilor constă în alungire osoasă, hipertrofia circumferenţială a ţesutului moale sau ambele (3, 4). La examinarea clinică hipertrofia se manifestă ca o discrepanţă în ceea ce priveşte lungimea membrelor inferioare, dar pot fi afectate şi membrele superioare (2,3).

Malformaţiile vasculare cutanate sunt clasificate de Milliken. 17-21% prezintă atingerea întregului membru inferior sau a unei jumătăţi a corpului.

Hemangioamele capilare au margine distinctă foarte bine definită şi respectă linia mediană,fiind prezente pe faţa laterală a extremităţii afectate. Profunzimea hemangioamelor este variabilă: pot fi limitate la piele sau extinse profund. Afectarea viscerelor interne se însoţeşte de o morbiditate crescută datorită hemoragiei interne care se evidenţiază prin hematurie sau hematochezie.

Dacă malformaţiile cutanate sunt voluminoase, ele pot sechestra trombocite şi determină apariţia sindromului Kasabach Merritt - o coagulopatie de consum (3). Venele varicoase sunt prezente la majoritatea pacienţilor cu sindrom Klippel-Trenaunay. Examinările au demonstrat atrezia şi agenezia venelor profunde, compresiune datorită leziunilor fibroase, artere aberante, muşchi anormali sau adventice venoasă anormală. Frecvent apare durerea şi limfedemul. Aceste simptome se pot agrava în sarcina.

Diagnostic paraclinic

Când apare sindromul Kasabach-Merritt probele de laborator evidenţiază: anemie, trombocitopenie, APTT crescut, creşterea timpului de protrombină şi scăderea fibrinogenului.

Ecografia Doppler color este utilă în screening.

Radiografia osoasă. Radiografiile seriate împreună cu examinarea CT pot detecta diferenţe de lungime de până la 0,1 cm.

Arteriografia RMN apreciază extinderea leziunilor vasculare şi identifică leziunile vasculare profunde pelvine sau toracice. Este utilă şi în dignosticul fistulelor arterio-venoase. ***Venografia*** este indicată mai rar în asociere cu examinarea ultrasonografică pentru evaluarea sistemului venos profund.

Complicaţiile sunt legate de condiţia vasculară patologică şi includ: dermatita de stază, tromboflebita, celulita şi unele grave: tromboza, coagluopatia, embolia pulmonară, insuficienţa cardiacă congestivă şi hemoragia din vasele anormale la nivelul intestinului subţire, rinichiului şi organelor genitale interne (4). Urmărirea constă în monitorizare anuală.

Tratamentul este medical – conservator şi simptomatic - şi chirurgical.

Femeile gravide trebuiesc monitorizate pentru că malformaţiile arterio-venoase asimptomatice din peretele uterin se pot exacerba în sarcină.

Sindromul Klippel-Trenaunay complică sarcina crescând riscul hemoragic şi trombotic. În sarcină creşte volumul circulant şi apare obstrucţia venoasă determinată de uterul gravid,în consecinţă apar creşteri considerabile de volum ale malformaţiilor vasculare cutanate şi viscerale cu riscul de ruptură şi hemoragie.Riscul este major datorită manevrelor Valsalva din partea a doua a naşterii.

Complicaţiile hemoragice pot apare datorită traumatismului varicelor pelvine în timpul naşterii, vaginale sau cezariană, şi în cazul coagulopatiei de consum. Paradoxal poate creşte riscul de tromboembolism determinat de asocierea dintre hipoplazia venelor profunde la nivelul extremităţilor, volumul sanguin crescut din sarcină şi obstrucţia relativă a returului venos datorită uterului gravid. Toate acestea concură la apariţia edemului şi la creşterea agregării plachetare.La femeile cu sindrom Klippel-Trenaunay se descrie un risc crescut de tromboză venoasă datorită faptului că se asociază cei 3 factori: stază, hipercoagulabilitate, traumatism vascular.

Riscurile obstetricale la pacientele cu sindrom Klippel-Trenaunay includ: hemoragia la nivelul hemangioamelor genitale, tulburări de coagulare, insuficienţă placentară şi întârziere în creşterea intrauterină (5).

La aceste gravide anestezia este dificilă datorită anomaliilor vasculare şi a riscului de coagulopatie de consum. În prezenţa unor probe de coagulare normale şi fără anomalii vasculare neuraxiale se poate încerca rahianestezie. Anestezia generală cu IOT este dificilă datorită edemului de la nivelul căilor aeriene superioare.

CAZ CLINIC

Gravida R.C.M., în vârstă de 30 de ani din mediul urban, s-a internat în Clinica I Obstetrică-Ginecologie pe data de 30 septembrie 2007 pentru contracţii uterine dureroase nesistematizate.

Antecedentele heredocolaterale sunt nesemnificative, iar din antecedentele personale fiziologice am reţinut: menarha la 12 ani, cicluri menstruale regulate la 28 de zile cu durata de 3 zile, flux moderat .

Antecedente obstetricale: 1 avort spontan la 8 săptămâni de amenoree în urmă cu 4 ani, o naştere la termen prin operaţie cezariană în 2004 în urma căreia a rezultat un făt de 3100 grame. Postoperator a prezentat microembolie pulmonară şi a urmat tratament cu Enoxaparină (1 mg/kgc de 2 ori pe zi). Evoluţia a fost favorabilă fiind externată în stare de lehuzie fiziologică postcezariană.

Din **antecedentele personale patologice** am reţinut că a fost diagnosticată de la naştere cu sindrom Klippel-Trenaunay, fără complicaţii ale bolii de-a lungul vieţii. La vârsta de 17 ani a suferit apendicectomie cu evoluţie postoperatorie favorabilă.

Condiţiile de viaţă şi muncă sunt normale, locuieşte în mediu urban, în apartament cu 2 camere împreună cu soţul. Declară alimentaţie echilibrată, nu consumă cafea, alcool.

Din **istoric** reţinem că prima zi a ultimei menstruaţii a fost în data de 1 ianuarie 2007. Sarcina a fost dispensarizată de la 12 săptămâni de amenoree. Ecografic a fost descris un hematom decidual marginal la 12 săptămâni de amenoree, dar examinările ulterioare au evidenţiat morfologie şi biometrie fetală în limite normale. La examenele paraclinice s-au evidenţiat: anticorpi antifosfolipidici prezenţi, anticorpi anticardiolipin cu valori crescute (normal <15 U/mL; valorile în cursul sarcinii au fost între 15,8 U/mL şi 33,3 U/mL) şi PDF prezenţi în ultimul trimestru de sarcină. Probele de coagulare au fost în limite normale pe tot parcursul sarcinii.

Examenul clinic general a arătat: exces ponderal pe sarcină (greutatea la internare 86 kg, greutatea la debutul sarcinii 67 kg), tegumente cu modificări vasculare la nivelul membrelor superioare, edeme gigante la nivelul membrelor superioare şi inferioare, membrul inferior stâng cu tegument violaceu şi hemangioame plane, osteomegalie la nivelul degetelor de la mâini. TA = 115/70 mmHg; puls = 72 b/min.

Examenul ginecologic evidenţiază:

-inspecţie - abdomen: mărit de volum, ocupat de o formaţiune cu axul mare longitudinal, cicatrice mediană pubosubombilicală postcezariană, deplisarea cicatricii ombilicale;

-palpare: abdomen ocupat de formaţiune ovoidală elastică, netedă, regulată, cu ax mare longitudinal, contractilă = uter gravid. IFU = 35 cm. Ascultaţia evidenţiază BCF = 138 bătăi/min, pe linia spino-ombilicală stângă.

EVD: vagin suplu, col ramolit parţial scurtat, permeabil la index pe tot traiectul, prin fundurile de sac vaginale se palpează o formaţiune dură, regulată, rotundă, consistenţă osoasă - pol cefalic. Pelvimetria externă nu relevă modificări ale bazinului. Pelvimetria internă în limite normale.

Paraclinic: Hb = 11,5 g%, Ht = 35,7%, GA = 8400/mm^3, Trombocite = 150.000/ěL; IQ = 89%; INR = 1,13; TQ = 14,6 sec; APTT = 41,3 sec; fibrinogen = 2,94 g/L, Ddimeri <200; glicemie = 72 mg%, uree = 13,4 mg%, creatinină = 0,7 mg%, acid uric = 3,6 mg%, TGP = 8 U/L, TGO = 16 U/L. Sumar de urină: albumină, glucoză - absent; Sediment: frecvente epitelii, leucocite, mucus, rare hematii.

Ecografie: DBP = 92 mm (38săpt); CC = 312 mm (37săpt.2zile); CA = 313 (38săpt.1zi); LF = 74mm (38săpt.4zile).

Pe baza datelor clinico-anamnestice s-a stabilit diagnosticul de III G, II P, sarcină uterină 38 săptămâni, prezentaţie craniană OISA, făt viu, unic, viabil, membrane intacte. Uter cicatricial postoperaţie cezariană. Sindrom Klippel-Trenaunay.

În data de 1 octombrie 2007 s-a practicat cezariană corporeală, în cursul căreia se evidenţiază varice retrovezicale voluminoase, şi s-a extras un nou născut cu G = 3100 grame şi Apgar =9. Postoperator s-a instituit tratament cu Enoxaparină 1 mg/kgc în două prize subcutanat, cu monitorizarea testelor de coagulare şi a Ddimerilor şi ajustarea dozei în funcţie de rezultatele paraclinice. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, fără evenimente tromboembolice şi s-a externat cu recomandarea de a urma tratament anticoagulant încă 6 luni postoperator .

DISCUŢII

Deşi complicaţiile frecvente în sindromul Klippel-Trenaunay sunt tromboembolismul, sângerarea prin coagulopatie de consum şi durerea, riscurile fetale şi materne asociate sarcinii sunt proporţionale cu severitatea bolii, care se poate exacerba în sarcină. Atât în sarcină cât şi în lehuzie există un risc de tromboembolismpulmonar mai mare decât în populaţia generală.

În ultimii ani, dezvoltarea testelor imunologice (anticorpi antifosfolipidici şi anticorpi anticardiolipin), alături de posibilitatea dozării produşilor de degradare ai fibrinei, a permis reconsiderarea criteriilor de diagnostic şi monitorizare a sarcinii şi lehuziei la femeile cu sindrom Klippel-Trenaunay.

În cazul prezentat, determinarea Ddimerilor postoperator a permis urmărirea evoluţiei lehuziei şi a permis ajustarea dozelor de anticoagulant pentru a evita apariţia complicaţiilor tromboembolice sau hemoragice.

Datorită malformaţiilor venoase pelvine este preferată cezariana corporeală, în locul celei segmento-transversale (chiar dacă cicatricea va fi mai slabă), pentru a evita traumatismul anomaliilor venoase pelvine.

Deşi în literatură este descrisă insuficienţa placentară şi întârziere în creşterea intrauterină la gravidele cu sindrom Klippel-Trenaunay, în cazul prezentat dezvoltarea intrauterină a copiilor a fost în limite normale în cele 2 sarcini.

Considerăm că o dispensarizare a sarcinii şi o monitorizare corectă a lehuziei la femeile cu sindrom Klippel-Trenaunay pot asigura o evoluţie fără complicaţii severe.

Managementul optim la gravidele cu sindrom Klippel-Trenaunay este asigurat de o comunicare eficientă între obstetrician, anestezist, chirurgul vascular şi neonatolog.

BIBLIOGRAFIE

1. Lindenauer SM. Congenital arteriovenous fistula and the Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 1971; 174: 248-263.
2. Jones KE. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988, 456-457.
3. Baskerville PA, Ackroyd JS, Lea Thomas M, Browse NL. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232-236.
4. Owens DW, Gracia E, Pierce RR, Castro FF. Klippel -Trenaunay syndrome with pulmonary vein varicosity. *Arch Dermatol* 1973; 108: 111-113.
5. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessey WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28-36.

NOUTĂŢI

CALITATEA ÎNDOIELNICĂ A MEDICAMENTELOR ÎN ŢĂRILE AFLATE ÎN CURS DE DEZVOLTARE

Kathryn Senior recomandă drept măsură principală de luptă împotriva acestui fenomen verificarea prin sondaj a calităţii medicamentelor distribuite în teren. Eficienţa acestui mod de luptă împotriva calităţii îndoielnice a medicamentelor este totuşi limitată, din moment ce nu putem să verificăm anumite aspecte legate de siguranţa acestor produse (stabilitatea în timp, prezenţa anumitor impurităţi, reproductibilitatea unor loturi) şi a unor parametri clinici cum ar fi bioechivalenţa. OMS susţine că această calitate nu poate fi evaluată doar prin simpla testare a produsului. În plus, nu trebuie plasată întreaga responsabilitate pe umerii beneficiarului ci mai ales pe anumite organisme şi instituţii, care sunt mandatate să asigure protecţia stării de sănătate la nivel individual şi mai ales public. Este absolut necesar un pachet de norme legale severe referitoare la corecta procurare a medicamentelor, care să prevină folosirea de către pacienţi a unor medicamente neconforme. Responsabilitatea asigurării calităţii revine în cea mai mare măsură producătorilor. Organismele care organizează donaţii sau principalii cumpărători (agenţiile ONU, ONG-urile, organizaţiile non-profit şi distribuitorii naţionali) ar trebui să selecteze doar acei producători care îndeplinesc standardele OMS. Ţările cu o legislaţie strictă trebuie să evite aplicarea standardelor duble referitoare la medicamentele destinate pieţei interne sau exportului (Belgia este singura ţară dezvoltată care a modificat recent legislaţia referitoare la calitate medicamentelor exportate). Desigur, în ţările sărace sunt necesare investiţii majore şi pe termen lung pentru a asigura calitatea medicamentelor. În ţările aflate în curs de dezvoltare se poate obţine o ameliorare rapidă a calităţii medicamentelor distribuite populaţiei, dacă se asigură colaborarea între agenţiile amintite şi o transparenţă a schimbului de informaţii legate de calitatea medicamentelor între producători şi distribuitori. Deoarece standardele duble expun populaţia vulnerabilă la riscuri vitale majore datorită calităţii inferioare a medicamentelor, este moral să depăşim această stare de fapt şi să asigurăm populaţiei de oriunde din lume medicamente sigure şi demne de încredere (Ravinetto R.M, Cloëz S, Scouflaire-Mallet SM, Vandenbergh D. Poor-quality medicines in developing countries. *The Lancet Inf Dis* 2009; 9 (5): 267-268).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

TOTAL ANTIOXIDANT STATUS IN THE BLOOD SERUM OF RATS AFTER BIOGENIC AMINES ADMINISTRATION

Nina Zamosteanu[1], Cristiana Filip[1], Elena Albu[2], Didona Ungureanu[1], Rodica Cuciureanu[3]
"Gr.T. Popa"University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1. Department of Biochemistry
2. Department of Pharmacology
School of Pharmacy
3. Department of Environmental and Food Chemistry

TOTAL ANTIOXIDANT STATUS IN THE BLOOD SERUM OF RATS AFTER BIOGENIC AMINES ADMINISTRATION (Abstract): The aim of our study was to investigate the influence of biogenic amines on rat blood levels of total antioxidant status (TAS).Total antioxidant species refers to all circulating species in plasma including vitamin E, vitamin C, beta-carotene, uric acid, bilirubin, albumin as well as metal-binding proteins (e.g. ferritin or ceruloplasmin). **Material and method**: We worked on three series of Wistar male rats. Series I received histamine (10 mg/kg body) intra peritoneal (i.p.) single dose, Series II received tyramine (10 mg/kg body) intra peritoneal (i.p.) single dose and Series III received biogenic amines mixture (histamine, tyramine and cadaverine 5 mg/kg body) intra peritoneal (i.p.) single dose. At 72 hours after biogenic amines administration blood samples were collected and total antioxidant status was determined using a RANDOX kit for manual use. **Results**: Our data shows that total antioxidant status present a significant decrease after 72 hours after amines administration as compared with initial moment, before administration. **Conclusions**: The biogenic amines decrease the level of the total oxidant status in rat blood serum and reduce the capacity of the antioxidant defense system. The amines administration as a mixture seems to have no cumulative effect on individual amine toxicity. **Key words**: HISTAMINE, TYRAMINE, CADAVERINE, OXIDATIVE STRESS

Biogenic amines are organic bases, synthesized by the decarboxylation of amino acids as a result of bacterial enzymes activity, or alternatively due to the amination and transamination of aldehydes and ketones (1,2).

Most of the toxic effects produced by biogenic amines are related to histamine, because this amine may lead to capillaries, arteries and all blood vessels dilatation causing headaches, hypotension, gastrointestinal distress and edemas (3,4).

Tyramine causes the increase of the noradrenaline concentration in blood as an indirect effect, acting like a vasoconstrictor, provoking headache, hypertension and migraine (5, 6). The presence of monoamine and diamine oxidase inhibitors or the presence of other biogenic amines like putrescine or cadaverine can potentiate the histamine and tiramine toxicity (7). Putrescine and cadaverine are potential precursors of carcinogenic nitrosamines (8).

Reactive oxygen species (ROS) are known to determine oxide-reducing balance alteration, oxidative stress and carcinogenicity. Many diseases, including cancer and other pathologies associated, like arteriosclerosis and cataracts, are related to mitochondrial dysfunctions provoked by reactive oxygen species. Free radicals (O^{2-}, HO., H_2O_2) react easily and cause damage to the DNA and cell membranes and generating strong oxidants agents inside cells (9).

In our study we have investigated the influence of different doses of biogenic amines (histamine, tyramine and a mixture of histamine, tyramine and cadaverine) administered in rats, on total antioxidant status. Total antioxidant species refers to all circulating species in plasma including vitamin E, vitamin C, beta-carotene, uric acid, bilirubin, albumin as well as metal-binding proteins (e.g. ferritin or ceruloplasmin).

We also investigate if the presence of different amines, when they were administered as a mixture may potentate individual amine toxicity.

MATERIALS AND METHODS

We worked on Wistar male rats (obtained from Laboratory Animal Center of Cantacuzino Institute of Research, Bucharest) weighting 250-280 g, grouped in three series of 10 adult rats.

Series I received histamine (10 mg/kg body) intra peritoneal (i.p.) single dose, Series II received tyramine (10 mg/kg body) intra peritoneal (i.p.) single dose and Series III received biogenic amines mixture (histamine, tyramine and cadaverine 5 mg/kg body each) intra peritoneal (i.p.) single dose. Each series was its own control.

Feeding was done by administering a daily ration, calculated according to standard rules of the species.

At 24 hours and 72 hours after biogenic amines administration, blood samples were collected and total antioxidant status was determined using a RANDOX kit for manual use.

Total antioxidant status is expressed as mmol/L of all antioxidant circulating species in plasma.

The experiment involving animals was approved by the University's Committee for Bioethics, according to international rules of conduct.

All reagent used in rat administration (cadaverine, histamine base, tyramine) were acquired from Fluka.

TAS kit was acquired from RANDOX.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Total antioxidant status was calculated as average from 10 determinations; standard deviation (SD) was also calculated. Obtained data are presented in table I.

Stremoukhov indicated the prooxidant effect of histamine on free radical processes (10).

Our data show that histamine administration triggers a decrease in total antioxidant capacity at 24 hours (1.160 mmol/L) as well as at 72 hours (0.885 mmol/L) after histamine administration as compared

TABLE I
Total antioxidant levels after histamine, tyramine and a mixture of histamine, tyramine and cadaverine administration, in rats

	TAS mmol/L (mean ±SD)		
	Initial	**At 24h after administration**	**At 72h after administration**
Series I (n= 10 animals) (histamine 10 mg/kg body)	1,423±0,25	1,160±0,14	0,885±0,18
Series II(n= 10 animals) (tyramine 10 mg/kg body)	1,428±0,25	1,224±0,13	0,927±0,18
Series III(n= 10 animals) (histamine, tyramine, cadaverine 5 mg/kg body)	1,424±0,19	1,285±0,09	0,935±0,17

with initial moment (1.423 mmol/L). The significant decrease is found to appear at 72 hours after amine administration. This data suggest a continuous generation of reactive species which accumulate and exceed the total antioxidant capacity.

As we expected a similar situation is found after tyramine administration. The decrease starts from 1.428 mmol/L at initial moment, before administration, and reach 1.224 mmol/L at 24 hours and 0.927 mmol/L at 72 h after administration. TAS level is slight higher in tyramine (0.927±0.18) as compared with histamine (0.885±1.8) at 72 hours after administration, which suggest a diminished toxicity in tyramine.

When studied amines were administered as a mixture, TAS levels decreases from 1.424 mmol/L for initial moment to 1.285 mmol/L and 0.935 mmol/L at 24 respectively 72 hours after administration.

The dose of 5 mg/kg body for each amine, giving a general dose of 15 mg/kg body, was choused in order to reach a near (closer) dose with the individual dose of 10 mg/kg body of the single amine. Obtained data suggest that at the choused concentration of 5 mg/kg body for each amine, there was no cumulative effect founded.

Biogenic amines can be produced by different pathological processes. When they are produced they appear not as single individual amine but generally as a mixture of amines which is supposed to have higher toxic effects. Our data show that at the dose of 5 mg/kg body, for each amine in the mixture, there was not a significant decrease in total antioxidant status as compared with individual amine administration.

CONCLUSIONS

Our data shows that after individual amine administration in rats, the total antioxidant status presents a significant decrease at 72 hours as compared with initial moment.

When a mixture of histamine, tyramine and cadaverine is administered, a similar TAS decrease is found, but there are no cumulative effects.

REFERENCES

1. Medina MA, Urdiales JL, Rodriguez-Caso C, Ramirez FJ, Sanchez-Jimenez F. Biogenic amines and polyamines : similar biochemistry for different physiological missions and biomedical applications. *Crit Rev Bioch Molec Biol* 2003 ; 38 : 23-59.
2. Bedry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Eng J Med* 2000 ; 342 : 520-521.
3. Toninello A, Pietrangeli P, De Marchi a U, Salvi M, Mondový'B. Amine oxidases in apoptosis and cancer. *Bioch Bioph Acta* 2006 ; 1765 : 1-13.
4. Kalaè P, Krausová P. A review of dietary polyamines : Formation, implications for growth and health and occurrence in foods. *Food Chem* 2005 ; 90 : 219-230.
5. Gilmour SK. Polyamines and nonmelanoma skin cancer. *Toxicol Appl Pharm* 2007 ; 224 : 249-256.
6. Ponvert C, Galoppin L, Paupe J, De Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P. Blood histamine levels (BHL) in infants and children with respiratory and non-respiratory diseases. *Mediators of Inflammation* 2001 ; 10 : 7-11.
7. Visentin V, Bour S, Boucher J et al. Glucose handling in streptozotocin-induced diabetic rats is improved by tyramine but not by the amine oxidase inhibitor semicarbazide. *Eur J Pharm* 2005 ; 522 : 139-146.
8. Eerola HS, Roig-Sagues AX, Hirvi TK. Biogenic amines in finnish dry sausages. *J Food Safety* 1998 ; 18 : 127-138.
9. Cohen G. Oxidative stress, mitochondrial respiration, and Parkinson's disease. *Anns N Y Acad Sci* 2006 ; 899 : 112-120.
10. Stremoukhov A. Histamine-dependent changes in free radical processes during coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med* 2001 ; 132 : 1157-1159.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

FENOMENUL DE CAPILARIZARE A SINUSOIDELOR HEPATICE ÎN HEPATITE CRONICE - EVALUARE IMUNOHISTOCHIMICĂ

Adriana Grigoraş, C. Cotuţiu, Elena Oana Grigorescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

CAPILLARISATION OF HEPATIC SINUSOIDS IN CHRONIC HEPATITIS - IMMUNO-HISTOCHEMICAL EVALUATION (Abstract) : Capillarisation of hepatic sinusoids is a well recognized phenomenon occurring in chronic hepatitis as well as in hepatocellular carcinoma. Material and methods : Tissue sections were obtained by liver biopsy from 35 patients with different degrees of chronic hepatitis. The specimens were fixed in formalin and embedded in paraffin and an immunohistochemical investigation was performed by the standard avidin-biotin-peroxidase complex method with CD34. Results : The sinusoids of normal liver showed no immunoreactivity. CD34 (+) staining was present in portal vessels and only in periportal areas in chronic hepatitis with mild activity. In cases with severe chronic hepatitis CD34 (+) staining was important in portal areas and with focal distribution on sinusoid endothelial cells. Conclusions : The results indicate that the expression of CD34 by sinusoidal endothelial cells may reflect the phenotypic change of endothelial cells in chronic hepatitis and CD34 can be used as endothelial marker to evaluate the sinusoid lesions. **Key words** : LIVER SINUSOID, MARKERS ON LIVER ENDOTHELIAL CELLS, CHRONIC HEPATITIS.

În evoluţia hepatitelor cronice se descriu clasic o serie de leziuni la nivelul hepatocitelor, a spaţiilor porto-biliare şi a sinusoidelor hepatice. La nivelul acestora din urmă, alături de hiperplazia kupfferiană este prezent şi un grad mic de hiperplazie endotelială. Celula endotelială a sinusoidului hepatic participă direct la mecanismele fiziopatologice din cursul bolii, fapt dovedit şi de schimbarea fenotipului celular prin reapariţia unor markeri de suprafaţă care în mod normal caracterizează capilarul sinusoid al ficatului din perioada embrionară (1,2). Dintre aceştia, CD34 s-a dovedit a fi un marker care „cuantifică" fenomenul de capilarizare a sinusoidelor hepatice şi, în acelaşi timp, constituie un factor predictiv de evoluţie spre carcinom a bolilor cronice hepatice (3,4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul imunohistochimic a fost efectuat pe un lot de 35 de pacienţi cu hepatită cronică virală internaţi la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi la care s-a practicat recoltarea de ţesut hepatic prin biopsie. Gravitatea leziunilor şi încadrarea într-un anumit stadiu al bolii a fost făcută în prealabil studiului imunohistochimic pe preparate microscopice colorate prin tehnici uzuale, hematoxilină-eozină (H.E.) şi tricromică Szekely cu ajutorul scorurilor Ishak şi Metavir. Examenul imunohistochimic a fost efectuat cu anticorpi anti-CD34 prin metoda clasică avidină-biotină-peroxidază, rezultatele obţinute fiind interpretate după examinarea imunomarcajului realizat pe cazul martor (fragment de ficat normal).

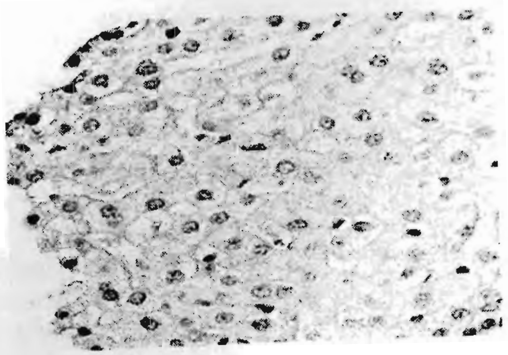


Fig. 1. Martor: reacţie negativă la nivelul capilarelor sinusoide IHC cu Ac anti-CD34, X 40

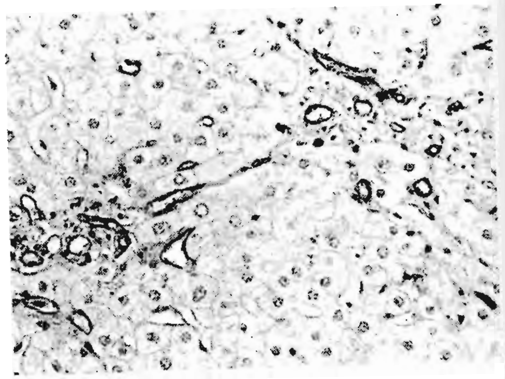


Fig. 2. Hepatită cronică cu activitate uşoară reacţie pozitivă la nivelul sinusoidelor periportale, IHC cu Ac anti-CD34, X 40

REZULTATE

În urma examinării fragmentelor tisulare colorate prin metodele clasice, încadrarea în raport cu gravitatea leziunilor a fost următoarea: 8 cazuri de hepatită cronică cu activitate uşoară, 16 cazuri de hepatită cronică cu activitate moderată, 11 cazuri de hepatită cronică cu activitate severă.

Examenul imunohistochimic realizat cu anticorpi anti-CD34 a permis evidenţierea următoarelor aspecte:

- în situaţia cazului martor s-a putut remarca prezenţa unei reacţii pozitive la nivelul celulelor endoteliale ale tuturor vaselor de la nivelul spaţiul porto-biliar. De asemenea, la nivelul capilarelor sinusoide hepatice nu au fost prezente celule endoteliale care să exprime pe suprafaţă CD34 (fig. 1).
- în cazurile de hepatită cronică s-a constatat prezenţa unei reacţii pozitive pentru CD34 la nivelul vaselor din spaţiul port şi a capilarelor sinusoide hepatice. În cele 8 cazuri de hepatită cronică cu activitate uşoară pozitivitatea reacţiei pentru CD34 a fost prezentă într-o proporţie mică, ea fiind notată doar la câteva celule endoteliale localizate la nivelul sinusoidelor periportale (fig. 2). La pacienţii cu hepatită cronică cu activitate moderată numărul de celule endoteliale pozitive de la nivelul sinusoidelor hepatice a fost uşor crescut, comparativ cu formele cu activitate uşoare, acestea apărând marcate sporadic la nivelul capilarelor sinusoide şi fără a afecta întreg lobulul hepatic. Numărul de celule endoteliale CD34 pozitive a fost mai mare la nivelul capilarelor sinusoide hepatice în formele de hepatită cu activitate severă, acestea fiind prezente cu o dispoziţie „în focar" (fig. 3) şi cu o extensie profundă intralobulară (fig. 4). La nici un caz examinat nu s-a observat marcarea difuză a celulelor endoteliale sinusoidale.

DISCUŢII

Reacţia capilarului sinusoid hepatic la agresiunea virală se exprimă prin creşterea activităţii tuturor celulelor de la acest nivel (5).

Microscopia optică surprinde doar fenomenul de hiperplazie a celulelor endoteliale de la nivelul capilarului sinusoid, care se manifestă mai intens în situaţiile în care intensitatea infiltratului inflamator intraportal este mai mare.

Date mult mai preţioase sunt aduse în prezent de studiile imunohistochimice ale acestei celule în cazul hepatitei cronice virale de gravitate diferită. Studii experimentale realizate de către diferiţi cercetători au demonstrat schimbarea profilului antigenelor exprimate clasic de celula endotelială sinusoidală, în sensul apariţie unor markeri pe suprafaţa celulei care se exprimă clasic pe o celulă prezentatoare de antigen profesionistă (cum este MHC II) sau pe suprafaţa celulelor endoteliale de la nivelul capilarelor de tip continuu (cum este CD34) (6).

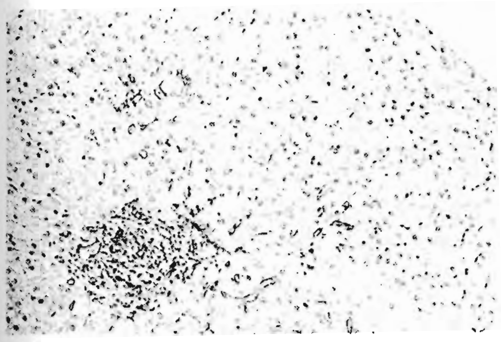


Fig. 3. Hepatită cronică (cu activitate severă)-reacţie pozitivă la nivelul celulelor endoteliale a vaselor din SPB şi a capilarelor sinusoide cu extensie lobulară importantă, IHC cu Ac anti-CD34, X 20

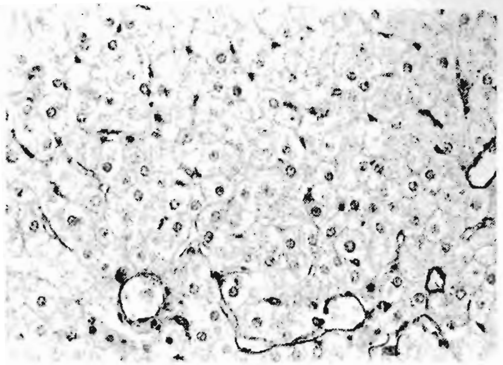


Fig. 4. Hepatită cronică (cu activitate severă) reacţie pozitivă la nivelul sinusoidelor, IHC cu Ac anti-CD34, X 40

CD34 este un antigen de pe suprafaţa celulei endoteliale de aproximativ 110 kD pe care literatura de specialitate îl prezintă ca fiind unul dintre markerii folosiţi pentru evidenţierea celulelor endoteliale de la nivelul capilarelor sinusoide hepatice, alături de CD31 sau factorul von Willebrand în cazul bolilor hepatice cronice (7). CD34 nu este exprimat în mod normal pe suprafaţa endoteliului capilarelor sinusoide hepatice, dar el reapare în evoluţia hepatitelor cronice.

Spre deosebire de CD31 şi factorul von Villebrand, CD34 constituie un element important în aprecierea nu numai a hiperplaziei celulelor endoteliale ale sinusoidului hepatic în cazul hepatitelor cronice, dar şi unul dintre factorii de predicţie în ceea ce priveşte posibilitatea evoluţiei acesteia spre malignizare (carcinom hepatocelular). Acest ultim aspect se datorează faptului că CD34 este în mod constant notat în rezultatele a numeroase studii experimentale, ca fiind în mod difuz marcat la nivelul celulelor endoteliale a vaselor tumorale de tip sinusoidal la pacienţii cu carcinom hepatocelular (8, 9).

Literatura de specialitate reţine şi cercetări conform cărora la nivelul capilarelor sinusoide hepatice există celule endoteliale care sunt CD34 pozitive şi în acelaşi timp negative pentru factorul von Willebrand. Aceste celule au apărut,sub formă de focare la nivelul sinusoidelor hepatice în urma acţiunii unor factori printre care se menţionează şi factorul de creştere endotelială (VEGF). Expresia crescută a CD34 la nivelul celulelor endoteliale în cazul pacienţilor cu hepatită cronică ar sugera probabilitatea mai mare de evoluţie spre malignizare a bolii (10, 11) .

CONCLUZII

În conformitate cu rezultatele obţinute se poate afirma că prin utilizarea acestui marker în evaluarea cazurilor de hepatită cronică se poate aprecia obiectiv amploarea modificărilor celulelor endoteliale sinusoidale, care sunt în relaţie directă cu intensitatea modificărilor portale. Studiile imunohistochimice cu anticorpi anti-CD34 oferă o imagine reală a fenomenului de capilarizare a sinusoidului hepatic care are loc în cursul evoluţiei leziunilor de hepatită cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem* 2006; 54 (4): 385-395.
2. Couvelard A, Scoazec JY, Dauge MC, Bringuier AF, Potet F, Feldmann G. Structural and functional differentiation of sinusoidal endothelial cells during liver organogenesis in humans. *Blood* 1996; 87 (11): 4568-4580.
3. Reichen J. The role of the sinusoidal endothelium in liver function. *New Physiol Sci* 1999; 14: 17-121.
4. Ohmori S, Shiraki K, Sugimoto K et al. High expression of CD34-positive sinusoidal endothelial cells is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated chronic liver diseases. *Hum Pathol* 2001; 32 (12): 1363-1370.
5. Shiratori Z, Kawase T, Shina S, Komatsu Z, Omata M. Role of hepatic sinusoidal cells in hepatic injury and fibrosis in the liver. *Gastroenterol Jap* 1993; 28: 102-106.
6. Xu B, Broome U, Uzunel M, Nava S, Ge X. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patiens with cirrhosis and chronic hepatitis. *Am J Pathol* 2003; 163 (4): 1275-1289.
7. Ruck P, Xiao JC, Kaiserling E. Immunoreactivity of sinusoids in hepatocellular carcinoma, an immunohistochemical study using lectin UEA-1 and antibodies against endothelial markers including CD34. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119 (2): 173-178.
8. Cui S, Hano H, Sakato A et al.. Enhanced CD34 expression of sinusoid-like vascular endothelial cells in hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1996; 46 (10): 751-756.
9. Ohmori S, Shiraki K, Sugimoto K et al. Expression of CD34-positive sinusoidal endothelial cells in patients with HBV-associated chronic liver diseases. *Int J Mol Med* 2004; 14 (2): 179-184.
10. Di Carlo I, Fraggeta F, Lombardo R, Azzarello G, Vasquez E, Puleo S. CD34 expression in chronic and neoplastic liver diseases. *Panminerva Med* 2002; 44 (4): 365-367.
11. Wisse E, Braet F, Luo D, De Zanger R, Jans D, Crabbe E. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24 (1): 100-111.

NOUTĂŢI

ATEROMATOZA ARCULUI AORTIC ŞI RISCUL DE MORTALITATE ŞI MORBIDITATE PRIN STOKE RECURENT

Ateromatoza arcului aortic fiind un factor de risc cunoscut pentru accidentul vascular cerebral ischemic, studiul de faţă şi-a propus o cuantificare a acestui risc şi a eficienţei diferitelor terapii antitrombotice în prevenţia recurenţei fenomenelor ischemice. Au fost randomizaţi 516 pacienţi cu antecedente de stroke ischemic, trataţi cu aspirină sau warfarină. Plăcile de dimensiuni mari (peste 4 mm) au fost prezente la 19,6% dintre pacienţi iar plăcile complicate (cu ulceraţii şi componente mobile) la 8,5% dintre pacienţi. În timpul perioadei de urmărire, plăcile mari şi complicate au fost asociate cu cel mai mare risc de accident cerebral (risc relativ 2,55). Rata evenimentelor nu a fost diferită semnificativ în funcţie de tratamentul cu warfarină sau aspirină (Di Tullio MR, Russo C et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009; 119: 2376-2382).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE IMUNOHISTOCHIMICE ÎN CARCINOAMELE SCUAMOCELULARE CUTANATE

Ioana Iosep[1], Luminiţa Ivan[2], Laurette Cozma[3], Zenaida Petrescu[4]
Spitalul Militar de Urgenţă Iaşi
1. Serviciul de Dermatologie
2. Laboratorul de Anatomie-Patologică
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
3. Laboratorul de Imunologie şi Genetică
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
4. Disciplina de Dermato-Venerologie

CUTANEOUS SQUAMOCELLULAR CARCINOMA - IMUNOHISTOCHEMICAL AS-
PECTS (Abstract) p53 gene is frecquently founded mutated in nonmelanoma skin cancer like
basocellular carcinoma, squamocellular carcinoma and equally in actinic keratosis and Bowen
disease. Our objective was to evaluate the role of p53 protein and proliferative factor Ki-67 on
skin squamocellular carcinoma. **Material and methods**: we investigated a number of 21 cases
of cutaneous squamocellular carcinoma using immunohistochemical research for p53, prolifera-
tive factor Ki-67 (avidine-biotine-peroxidase method). **Results**: The reaction for p53 was
positive in 76,2% cases (16 of 21 cases), *without semnificative statistical correlation with*
histologic differentions. Ki-67 values distribution was between 10% - 75%, with a mean value
of 35%, with semnificative statistical correlation with histologic differentiations (p=0.02).
Conclusion: p53 immunoreactivity was high in the majority of skin squamous cell carcinoma
examined, probable related to an inactivated protein resulting from mutations of the *p53* gene or
other unclear molecular mechanisms. Diagnostic and prognostic role of p53 and Ki-67 level is
difficult to establish in the light of recent results. This study suggests the utility of this tests,
but low number of cases of study limit the statistical validity of conclusions. **Key words**:
NONMELANOMA SKIN CANCER, P53, PROLIFERATIVE FACTOR, SQUAMOCELLU-
LAR CARCINOMA

Dezordinile neoplazice se caracterizează prin proliferare celulară necontrolată. Activarea proto-oncogenelor şi inactivarea genelor supresoare tumorale sunt evenimente moleculare critice ce duc la transformarea malignă. Gena supresoare tumorală *p53* este un exemplu clasic al acestor gene, mutaţii ale acesteia fiind prezente în peste 50% din tumorile maligne umane (1). În cancerele cutanate nonmelanomice s-au găsit mutaţii ale genei *p53* în carcinomul bazocelular (CBC), în carcinomul scuamocelular (CSC), dar şi în keratozele actinice şi leziunile de CSC in situ, sugerând că pierderea funcţiei p53 este un eveniment precoce în carcinogeneza cutanată (2,3). Gena supresoare *p53* codează o proteină nucleară de 53 kDa ce a fost denumită „gardian al genomului" (4). Aceasta funcţionează prin reglarea răspunsului celular la injuria genotoxică, la nivelul keratinocitelor determinând întârzierea progresiei ciclului celular până când ADN-ul este reparat, sau inducerea apoptozei, dacă leziunea genomică este ma-

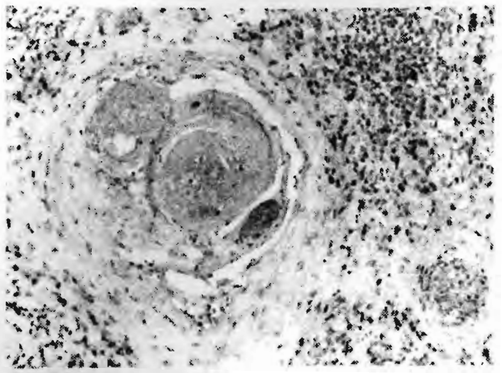


Fig. 1. Carcinom scuamocelular bine diferențiat, p53+ (x20)

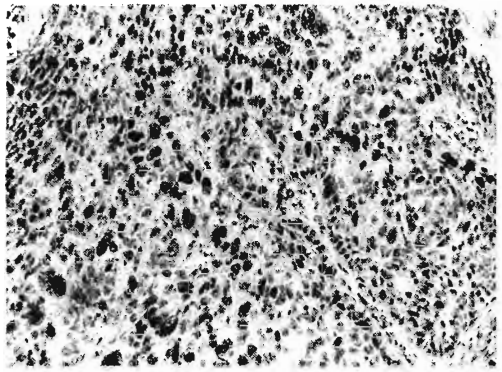


Fig. 2. Carcinom scuamocelular slab diferențiat, p53+++ (x10)

joră. Prin inactivarea genei *p53* prin mutații sau alte mecanisme (legarea de proteine virale sau proteine celulare) se ajunge la o acumulare a leziunilor genetice, ceea ce duce la promovarea formării tumorale (2,5).

Analiza imunohistochimică (IHC) a expresiei proteinei p53 este considerată un marker util de depistare a mutațiilor p53. În contrast cu tipul nativ de proteină p53, care are o durată de viață scurtă și nu este detectabilă în mod obișnuit prin IHC, forma mutantă a genei p53 codează o proteină cu un timp de înjumătățire crescut, ceea ce duce la o relativă expresie crescută a proteinei p53. Această expresie a proteinei p53 este detectată frecvent în keratozele actinice și CSC cutanate (6,7,8).

Antigenul Ki-67 este o proteină nonhistonică cu greutate moleculară mare, fiind larg acceptat ca marker fidel al proliferării celulare (9). Anticorpul monoclonal Ki-67 (descris pentru prima dată de Gerdes în 1983) recunoaște un antigen nuclear care este exprimat de către celule în toate fazele ciclului celular : G1, S, G2 și M, exceptând celulele rămase în faza G0 (10,11). Imunoreactivitatea pozitivă pentru Ki-67 se folosește pentru evaluarea prognosticului unor pacienți cu anumite tipuri de cancere cum ar fi cancerul de sân și sarcoamele, astrocitoamele, meningioamele ; este de asemenea util pentru diagnosticul diferențial al limfoamelor (12).

Studiul imunohistochimic a avut drept scop studierea rolului proteinei p53 și a factorului de proliferare Ki-67 la nivelul leziunilor tumorale de CSC cutanate, la un lot de pacienți internați în Clinica Dermatologică a Spitalului Sf. Spiridon din Iași, în vederea stabilirii valorii diagnostice și prognostice a acestora. Noutatea cercetării rezultă din faptul că în literatura de specialitate din România nu s-au comunicat rezultate referitoare la valoarea acestor markeri pentru CSC cutanat.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost utilizat un lot de 21 de cazuri de CSC cutanate (14 bărbați și 7 femei), internați în Clinica Dermatologică Iași în perioada 2000 - 2006. Vârsta medie a acestor pacienți a fost de 68,43 ani (vârsta minimă fiind 46 ani, maxima 85 ani). Fragmentele prelevate de la acești pacienți au fost prelucrate în vederea colorării pentru examenul histopatologic standard (hematoxilină-eozină) și imunohistochimic. Pentru cercetarea imunohistochimică s-a folosit metoda avidină-biotină-peroxidază pe secțiuni obținute din blocuri incluzionate la parafină. Reacția pentru p53 a fost realizată utilizând anticorpul monoclonal DO7 (DAKO, Danemarca) și kitul de lucru LSAB$_2$ System (DAKO, Danemarca), iar reacția pentru Ki-67 utilizând anticorpul monoclonal MIB-1 (Biogenex-SUA), și kitul de lucru Supersensitive Detection System (Biogenex-SUA). Indexul Ki-67 și, respectiv, indexul p53 a fost calculat ca număr de celule pozitive raportat la 100 de celule pozitive și negative, pe câmpuri microscopice analizate la o putere de mărire de 40x. Reacția imunohistochimică pentru Ki-67 a fost considerată negativă când mai puțin de 10% dintre nucleii celulelor tumorale au prezentat precipitatul brun caracteristic reacției. Expresia p53 la cazurile luate în studiu a fost gradată după o scală care ține cont de procentul celulelor tumorale cu nucleu pozitiv. Astfel, absența pozitivării la p53 (0%) a fost considerată reacție negativă ; cazurile în care expresia p53 a fost prezentă în mai puțin de 10% din nucleii celulelor tumorale au fost încadrate drept slab pozitive (+) ; dacă expresia p53 a fost identificată în 10-33% din nucleii celulelor tumorale, reacția a fost etichetată ca pozitivă (++), iar pentru mai mult de 33% - intens pozitivă (+++).

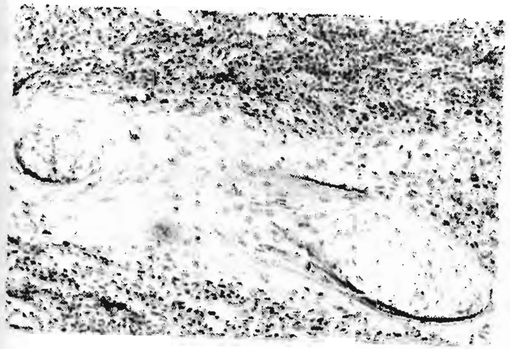


Fig. 3. Carcinom scuamocelular moderat diferențiat cu Ki-67 30% (x10)

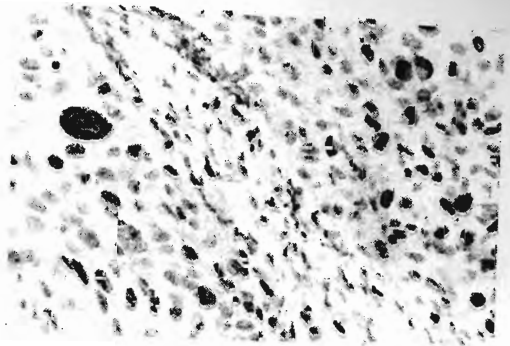


Fig. 4. Carcinom scuamocelular slab diferențiat cu Ki-67 75% (x20)

REZULTATE

Diagnosticul histopatologic a fost CSC invaziv pentru 18 cazuri, din care 6 cazuri au fost bine diferențiate, 7 cazuri moderat diferențiate și 5 cazuri slab diferențiate/ nediferențiate. Două cazuri au fost carcinoame mixte (scuamo-bazocelulare) și un caz a prezentat CSC in situ.

În ansamblul lotului, imunoreactivitatea pozitivă pentru p53 a fost observată la 16 din cele 21 de cazuri, reprezentând 76,2% din cazuri. În raport de tipul și subtipul histologic, reacția pentru p53 a fost pozitivă la 4 din 6 cazuri de CSC bine diferențiat, la 6 din 7 cazuri de CSC moderat diferențiat, și la 3 din 5 cazuri de CSC slab diferențiat. În lotul studiat am inclus și 2 cazuri de carcinom mixt (scuamobazocelular- CSB), precum și un caz de CSC in situ, în ambele situații, imunoreacția pentru p53 fiind pozitivă. În ceea ce privește gradarea în conformitate cu scala utilizată, valorile constatate pentru p53 au fost : 0 la 5 cazuri ; + la 4 cazuri ; ++ la 6 cazuri ; +++ la 6 cazuri. Intensitatea reacției p53 a variat cu forma histologică. Astfel, în CSC bine diferențiate s-a constatat o intensitate mai scăzută a reacției la nivelul ariilor bine diferențiate (fig.1), celulele pozitive fiind localizate mai aproape de membrana bazală și la nivelul marginilor profunde, de invazie tumorală ; în CSC moderat diferențiate celulele p53-pozitive prezentau o distribuție mai uniformă iar în CSC slab diferențiate s-a observat o reacție difuză la p53 (fig.2).

Imunoreactivitatea Ki67 a fost prezentă la toate cele 21 de cazuri, cu valori diferite ale intensității (fig.3 și fig.4).

Distribuția valorilor Ki-67 exprimat procentual relevă o valoare medie de 35%, valorile extreme fiind de 10%, respectiv 75%.

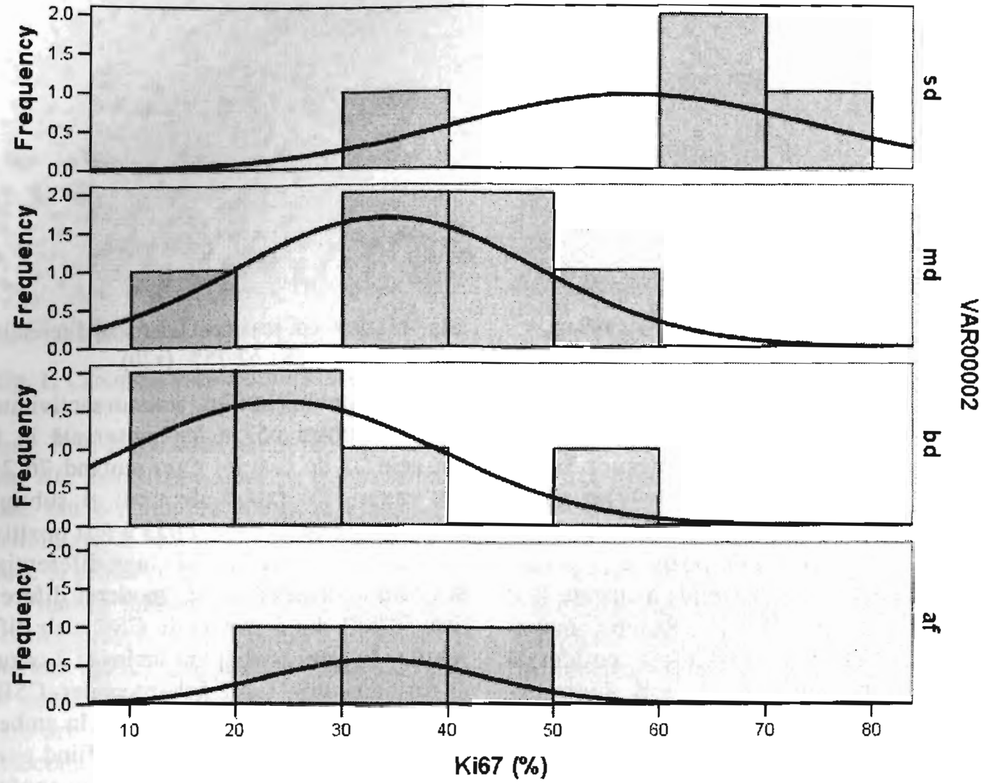


Fig. 5. Distribuţia valorilor Ki-67 în funcţie de forma histologică

În ceea ce priveşte utilizarea Ki-67 ca marker pentru diferenţiere, datele obţinute sunt prezentate în fig. 5.

Analizând parametrii statistici descriptivi am constatat o diferenţă statistic semnificativă între valorile medii ale Ki-67 (one way ANOVA, p=0,02) pentru subgrupurile de subiecţi formate pe baza diagnosticului histologic, valori mari ale indexului Ki-67 fiind întâlnite în cazul formelor slab diferenţiate (cu valoarea medie de 57,5% +/-16,5) şi valori mai mici în cazul formelor bine diferenţiate (cu valoarea medie de 24,1% +/-14,9); CSC moderat diferenţiate au înregistrat valori intermediare (valoarea medie de 34,1%+/-14,2).

DISCUŢII

Studiul nostru demonstrează o prevalenţă crescută a imunoreacţiei pentru proteina p53 la nivelul CSC cutanate, apărută la 76,2% din cazurile luate în studiu. Aceste rezultate sunt comparabile cu cele din alte studii în care s-a raportat supraexpresia proteinei p53 în peste 50% din cazuri, cu valori diferite ale intensităţii (3,6,13). La nivelul ariilor studiate s-a observat o reacţie difuză cu pierderea graduală a intensitaţii reacţiei la nivelul zonelor cu keratinizare crescută, fapt raportat în literatura de specialitate (6). Nu am putut stabili o corelaţie clară între gradul histologic al CSC şi expresia p53. Totuşi, analizând rezultatele reacţiei IHC pentru p53, am constatat existenţa unor modificări semnificative în ceea ce priveşte distribuţia valorilor acestui test în cadrul subtipurilor formate pe baza diagnosticului anatomo-patologic. Este interesant de observat că valorile mari ale p53 (++ sau +++) nu s-au asociat nici unui caz de CSC bine diferenţiat, aceste valori fiind mai frecvent întâlnite în cazul unor neoplazii moderat sau slab diferenţiate. Trebuie menţionată existenţa a câte unui caz de CSC moderat, respectiv slab diferenţiat, la care p53 a fost negativ. Fiind vorba de un lot extrem de redus cantitativ, importanţa acestui fapt este greu de estimat. Totuşi, chiar şi în acest context, se poate extrapola un rol potenţial al acestui parametru : CSC cu grad înalt de diferenţiere va determina valori mici ale p53 (reciproca nefiind valabilă), în timp ce valorile înalte par să indice o diferenţiere slabă sau moderată.

Rezultatele sunt mai greu de interpretat în contextul unor forme intermediare de tipul CSB, fiind mai apropiate de CSC cu grad scăzut de diferenţiere.

Unii autori consideră că tumorile cu grad de diferenţiere histologică înaltă determină valori mai mici ale p53, în timp ce valori mai mari par să fie mai frecvente în tumorile cu diferenţiere slabă (3,14). Acest fapt s-ar datora mutaţiilor genei *p53* care determină apariţia unei proteine p53 mutante, detectabile prin metode IHC. Alte studii dovedesc că nu există întotdeauna o corelaţie clară cu gradul histologic (15), variaţiile p53 putând fi determinate de un alt tip de mutaţie apărut la nivelul genei *p53* care nu determină în mod necesar o reacţie pozitivă IHC pentru p53 (16), de asemenea imunoreacţia pentru p53 pare mai mare uneori în leziunile precanceroase cum ar fi keratoza solară (17), fiind detectată şi în pielea normală de pe zone fotoexpuse sau în unele boli inflamatorii (psoriazis), la valori totuşi mult mai mici (18,19). Alţi autori au stabilit o corelaţie între gradul histologic şi nivelele de p53 şi Ki-67 doar la nivelul frontului de invazie tumoral (20). Recent se consideră că, în ceea ce priveşte expresia p53, există două grupuri de leziuni : unul cu nivele scăzute de imunoreactivitate a p53 (pielea normală, piele cu diverse grade de elastoză solară şi CSC de pe zone fotoprotejate) şi altul cu nivel înalt de p53 (keratoze actinice, CSC de pe zone fotoexpuse) (21).

Este relativ bine stabilit că mutaţiile genei p53 au o legătură de cauzalitate cu dezvoltarea cancerelor. Un studiu din 2004 (22) demonstrează că în jurul leziunilor de CSC şi CBC se găsesc numeroase celule epidermice cu mutaţii ale genei p53. Mutaţiile pot fi identificate chiar şi în pielea normală clinic, dar cu expunere cronică la soare, sugerând că sunt necesare însă şi alte alterări genetice pentru dezvoltarea leziunilor maligne de pe aceste zone. Trebuie menţionat însă şi faptul că nu întotdeauna imunoreactivitatea pentru p53 indică o mutaţie genică şi viceversa. Unii autori consideră că detectarea IHC a proteinei p53 se corelează în general slab cu mutaţiile genei p53 (23,24). Reacţiile fals negative pot apare în cazul unor mutaţii ale genei *p53* care fac imposibilă acumularea proteinei p53 (25); de asemenea, o reacţie pozitivă p53 în absenţa unei leziuni genetice a genei *p53* poate fi datorată unei alte mutaţii ale unei alte căi care controlează expresia proteinei p53 (26,27).

În ceea ce priveşte determinarea Ki-67, s-a constatat o corelaţie inversă cu gradul de diferenţiere, valori mari ale indexului Ki-67 fiind întâlnite în cazul formelor slab diferenţiate, şi valori mai mici în cazul formelor bine diferenţiate, CSC moderat diferenţiate înregistrând valori mijlocii. Totuşi, analizând plaja de valori posibile în cadrul fiecărui subgrup se constată existenţa unor intersecţii ce eventual ar putea limita rolul discriminativ al acestui test. Astfel, această determinare pare mai utilă în cazul formulării unui diagnostic de CSC slab diferenţiat care, cel puţin în cadrul lotului de faţă, a fost caracterizat de valori înalte ale acestui parametru.

Deşi în ultimele două decenii imunoreactivitatea pentru Ki-67 la nivelul diferitelor tumori a fost intens studiată, totuşi valoarea acestui marker nu este bine stabilită decât pentru unele tumori. Evaluarea Ki-67 la nivelul CSC cutaneo-mucoase conduce la rezultate contradictorii. Se consideră că o valoare de peste 50% pentru Ki-67 este un factor de prognostic nefavorabil pentru cancerele oro-faringiene şi ale mucoasei bucale (28). De asemenea, asocierea determinării Ki-67 cu alţi markeri (PCNA, organizatorii nucleolari-AgNOR, sau p53) ar avea un rol prognostic important pentru CSC de la nivelul extremităţii cefalice şi gâtului sau de la nivel oral (29,30). Alte studii însă nu confirmă aceste rezultate, apreciind că indexul Ki-67 nu are valoare prognostică pentru CSC oro-labial şi nu ar trebui utilizat de rutină în practica medicală, datorită costului crescut şi utilităţii scăzute (31,32).

Rolul diagnostic şi prognostic al determinării p53 şi Ki-67 este greu de precizat în lumina datelor existente până în prezent. Studiul de faţă sugerează posibilitatea utilizării acestor teste, dar numărul relativ scăzut de cazuri luate în studiu limitează validitatea statistică a concluziilor. Este necesară continuarea studiilor în acest sens pe loturi mari de pacienţi pentru a obţine date semnificativ statistice care vor putea fi aplicate în practica curentă.

CONCLUZII

În concluzie, prevalenţa crescută a imunoreactivităţii p53 şi Ki-67 la nivelul CSC cutanate susţine rolul important al balanţei apoptoză-proliferare în carcinogeneza cutanată.

BIBLIOGRAFIE

1. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancer. *Science* 1991 ; 253 : 49-53
2. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. Sunlight and sunburn in human skin cancer : p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermato Symp Proc* 1996 ; 1 : 136-142.
3. Gusterson BA, Anbazhagan R, Warren W et al. Expression of p53 in premalignant and malignant squamous cell epithelium. *Oncogene* 1991 ; 6 : 1179-1184.
4. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 ; 358 : 15-16.
5. Nataraj AJ, Treut JC, Ananthaswamy HN. p53 gene mutations and photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol* 1995 ; 63 : 218-230
6. Stenback F, Makinen M, Jussila T. p53 expression in skin carcinogenesis and its relationship to cell proliferation and tumor growth. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 1415-1424.
7. Ro YS, Cooper PN, Lee JA et al. p53 protein expression in benign and malignant skin tumors. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 237-241.
8. Urano Y, Oura H, Sakaki A et al. Immunohistochemical analysis of p53 expression in human skin tumors. *J Dermatol Sci* 1992 ; 4 : 69-75.
9. Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67 : its use in histopathology. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 (6) : 708.
10. Cattoretti G, Becker MHG, Key G et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992 ; 168 : 357-363.
11. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983 ; 31 : 13-20.
12. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein : the immaculate deception? *Histopathol* 2007 ; 40 (1) : 2-11.
13. Stephenson TJ, Royds J, Silcocks PB et al. Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 566-570

14. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW. p53 tumor suppressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesions of kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 924-931.
15. Stratigos AJ, Kapranos N, Petrakou E et al. Immunophenotypic analysis of the p53 gene in non-melanoma skin cancer and correlation with apoptosis and cell proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 ; 19 (2) : 180-186.
16. Sakatani S, Kusakabe H, Kiyokane K, Suzuki K. p53 gene mutations in squamous cell carcinoma occurring in scars : comparison with p53 protein immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 1998 ; 20 : 463-467.
17. Shimizu T, Oga A, Murakami T et al.Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. *Dermatol* 1999 ; 199 (2) : 113-118.
18. Batinac T, Zamolo G, Jonjić N et al. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004 ; 90 (1) : 120-127.
19. Hayashi M, Tamura G, Kato N et al. Genetic analysis of cutaneous squamous cell carcinomas arising from different areas. *Pathology International* 2003 ; 53 (9) : 602-607.
20. Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S et al. The relationship of the histologic grade at the deep invasive front and the expression of Ki-67 antigen and p53 protein in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2005 ; 34 (10) : 602-607.
21. Barzilai A, Lyakhovitsky A, Trau H et al. Expression of p53 in the evolution of squamous cell carcinoma : correlation with the histology of the lesion. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 (4) : 669-676.
22. Bäckvall H, Strömberg S, Gustafsson A et al. Mutation spectra of epidermal p53 clones adjacent to basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Expl Dermatol* 2004 ; 13 (10) : 643-650.
23. Kubo Y, Urano Y, Yoshimoto K et al. p53 gene mutations in human skin cancers and precancerous lesions : comparison with immunohistochemical analysis. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 (4) : 440-444.
24. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett* 1994 ; 85 : 23-29.
25. Campbell C, Quinn AG, Angus B, Rees JL. The relation between p53 mutation and p53 immunostaining in non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1993 ; 129 : 235-241.
26. Wynford-Thomas D. p53 in tumour pathology : can we trust immunohistochemistry ? *J Pathol* 1992 ; 166 : 329-330.
27. Nenutil R, Smardova J, Pavlova S et al . Discriminating functional and non-functional p53 in human tumours by p53 and MDM2 immunohistochemistry. *J Pathol* 2005 ; 207 (3) : 251-259.
28. Sittel C, Ruiz S, Volling P et al. Prognostic significance of Ki-67 (MIB 1), PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. *Oral Oncol* 1999 ; 35 : 583-589.
29. Girod SC, Pfeiffer P, Ries J et al. Proliferative activity and loss of function of tumour suppressor genes as 'biomarkers' in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998 ; 36 : 252-260.
30. Pich A, Chiusa L , Navone R. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Ann Oncol* 2004 ; 15 (9) : 1319-1329.
31. Bettendorf O, Herrmann G. Prognostic relevance of Ki-67 antigen expression in 329 cases of oral squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002 ; 64 : 200-205.
32. García-Montesinos-Perea B, Val-Bernal JF, Saiz-Bustillo R. Epidermoid carcinoma of the lip : an immunohistochemical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 ; 10 (5) : 454-461.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

UTILITATEA TESTULUI MLPA ÎN DEPISTAREA REARANJAMENTELOR SUBTELOMERICE - DISCUŢII PE MARGINEA UNOR CAZURI DE RETARD MINTAL IDIOPATIC

Cristina Rusu[1], Elena Neagu[2], Cristina Skrypnyk[3], Vasilica Bica[4], M. Voloşciuc[1], M. Bembea[3], Adriana Sireteanu[1], Mihaela Grămescu[1], Ligia Barbarii[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Genetică Medicală
Institutul de Medicină Legală „Mina Minovici" Bucureşti
2. Laboratorul Genetică Moleculară ;
Universitatea Oradea
Facultatea de Medicină
3. Disciplina de Genetică
4. Institutul de Ocrotire a Mamei şi Copilului Bucureşti

USE OF MLPA TEST IN THE DETECTION OF SUBTELOMERIC REARRANGEMENTS - CASE REPORT (Abstract) : Genetic causes of mental retardation (MR) are heterogeneous, but subtelomeric rearrangements are an important one. MLPA technique provides the best results in case detection. We have used MLPA to identify subtelomeric rearrangements in children with idiopatic MR. The protocol included : clinical selection ; karyotype ; antiFMRP test ; MLPA. We have selected cases using de Vries diagnostic score. Patient data were recorded in a database. The group was formed of 142 MR children. In 24 (16.9%) the karyotype was abnormal. 16 cases (11.3%) presented speech delay/autism, but antiFMRP test was normal. 60 MLPA tests were done : 46 cases (76.7% were normal, 6 (10%) abnormal, 4 (6.7%) had polymorphism and 4 (6.7%) could not be interpreted. Clinical features of the cases identified are illustrated. In conclusion, the diagnostic score is useful in case selection for further testing and MLPA proves to be efficient in diagnosing subtelomeric rearrangements as a possible cause of idiopatic MR. **Key words** : MLPA, SUBTELOMERIC REARRANGEMENTS, IDIOPATIC MENTAL RETARDATION

Retardul mintal (RM) este o problemă importantă de sănătate publică, afectând 3% din populaţie, cu consecinţe majore pentru individ, familie şi societate. Etiologia este variată : factori genetici, factori de mediu sau etiologie necunoscută (RM nespecific, idiopatic) (1, 2). Proporţia cauzelor genetice este diferită în funcţie de gradul RM - 50% în RM moderat/sever şi numai 10% în RM uşor. În ambele categorii RM nespecific ocupă un loc important - peste 50% din persoanele institutionalizate neavând un diagnostic (3). Majoritatea cercetărilor actuale studiază RM nespecific pentru identificarea de noi cauze. Relativ recent a fost remarcat faptul că rearanjamentele subtelomerice (RST) au o contribuţie importantă (5%) în determinismul RM idiopatic (4).

Până de curând screeningul pentru RST era împiedicat de complexitatea structurii secvenţelor telomerice şi preţul crescut al investigaţiilor. Cercetările s-au axat pe două direcţii : studiile clinice caută să identifice semnele asociate RM care sugerează existenţa unui RST şi să stabilească scoruri de diagnostic care cresc eficienţa investigaţiilor de laborator (3,5), iar studiile de laborator caută noi metode de evidenţiere a defectului subtelomeric.

TABELUL I

Criterii pentru pacienţii cu rearanjamente subtelomerice (de Vries, 2000)

Criteriu	**Scor**
Istoric familial de RM	
• Compatibil cu transmitere monogenică	1
• Incompatibil cu transmitere monogenică	2
Retard de creştere cu debut prenatal	2
Anomalii de creştere postnatală (fiecare criteriu 1 punct)	
• Microcefalie	1
• Hipostatură	1
• Macrocefalie	1
• Talie înaltă	1
2/> dismorfii faciale	2
Anomalii extrafaciale (fiecare anomalie 1 punct, maxim 2 puncte):	
• Anomalii ale mâinii	1
• Defecte cardiace	1
• Hipospadias +/- criptorhidism	1

Pentru includerea în studiu - scor de 3/> puncte.

Ca tehnici de laborator au fost propuse : tehnici citogenetice obişnuite sau de înaltă rezoluţie, diverse variante de hibridizare fluorescentă in situ - FISH (6,7), hibridizarea probei şi amplificarea multiplex (MAPH) şi amplificarea probei dependent de legare multiplex (MLPA) (8,9), iar în ultimul timp array CGH (10,11). MLPA este o metodă ieftină şi utilă în detectarea RST, fiind considerată ca metoda de elecţie în acest domeniu (12). Tehnica a fost introdusă recent (2002), multe servicii din toată lume preluând-o atât pentru a aprecia frecvenţa reală a RST (6,7% - 13), cât şi pentru a începe să schiţeze tabloul clinic al fiecărui RST în parte (14).

În literatură, după identificarea unui RST la copil, se testează părinţii ; dacă ei sunt normali defectul este interpretat ca mutaţie nouă ; dacă părinţii prezintă anomalia, dar au fenotip normal, defectul se interpretează ca poli-morfism (variantă normală) ; dacă părinţii sunt fenotipic anormali şi prezentă acelaşi RST, defectul este interpretat ca fiind familial.

Afectarea fiecărui capăt cromozomic dă un tablou clinic diferit, multe servicii din lume lucrând în această direcţie pentru descrierea de noi afecţiuni.

În România încă nu există un studiu al RST ce conduc la RM. Ne-am propus introducerea metodei MLPA în Romania pentru diagnosticul formelor de RM idiopatic determinat de RST. Prin folosirea unor tehnici moderne de investigare (test imunohistochimic pentru X fragil urmat de PCR şi MLPA) în investigarea pacienţilor cu RM moderat/sever, am scos din discuţie cauzele 2 (Sindromul X fragil) şi 3 (RST) ca frecvenţă de RM de cauză genetică (prima fiind Sindromul Down), reducând astfel mult numărul pacienţilor cu RM ce rămân fără un diagnostic specific.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luaţi în studiu copii cu RM idiopatic, la care au fost excluse alte cauze de RM cum ar fi anomaliile cromozomiale consacrate sau factorii de mediu (suferinţă la naştere sau factori sociali).

Protocolul de evaluare a constat în :

- anamneză completă (familială, evoluţia sarcinii şi a naşterii, perioada perinatală,

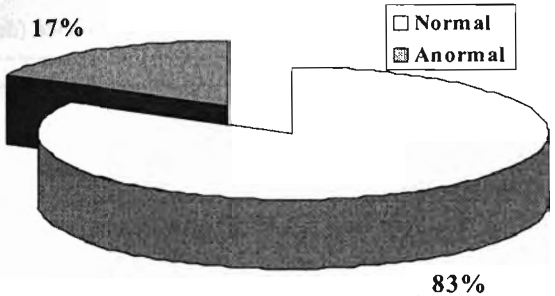


Fig. 1. Rezultate la efectuarea cariotipului

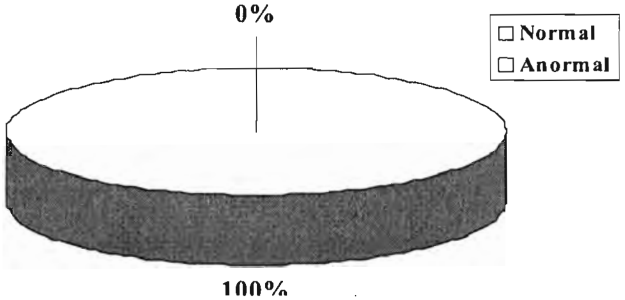


Fig. 2. Rezultate la testul antiFMRP

dezvoltarea postnatală, evoluţia pubertară, şcolarizarea);

- măsurători antropometrice (talie, greutate, perimetru cranian);
- examen clinic atent (+ fotografii);
- aplicarea scorului clinic de Vries (tab. I) în vederea selectării pentru testare genetică;
- înregistrarea datelor într-o bază de date proiectată special;
- cariotip;
- test antiFMRP pe rădăcina firului de păr (test screening pentru Sindromul X fragil);
- test MLPA (folosind 2 kituri pentru eliminarea polimorfismelor).

În cazul în care a fost identificată o anomalie cromozomială la copil s-a făcut cariotipul părinţilor şi s-a acordat sfat genetic. Similar s-a procedat cu testul MLPA.

Rezultatele studiului clinic şi paraclinic au fost interpretate statistic.

REZULTATE

Din cei 142 copii cu RM idiopatic selectaţi prin aplicarea scorului de Vries, 118 prezentau cariotip normal, pe când la 24 au fost identificate diverse anomalii cromozomiale (fig. 1).

În lotul studiat au fost înregistraţi 16 copii care pe lângă RM de diferite grade asociau şi întârziere în dezvoltarea limbajului sau elemente de autism. La aceştia s-au recoltat fire de păr şi s-a efectuat testul anti FMRP (test screening pentru Sindromul X fragil). Toţi pacienţii au fost normali (fig. 2).

La 60 din copiii cu cariotip normal s-a efectuat test MLPA, în 46 cazuri rezultatul fiind normal cu ambele kituri, iar în 14 cazuri fiind înregistrate rezultate anormale (6 anomalii, 4 polimorfisme şi 4 rezultate neinterpretabile (fig. 3).

Cazurile depistate cu RST prin testul MLPA sunt prezentate în continuare:

Cazul 1 (T.A.G. sex masculin, 1an 3 luni) (fig. 4):

- Anamneza familială: negativă; Sarcina: anormală; A necesitat reanimare neonatală;

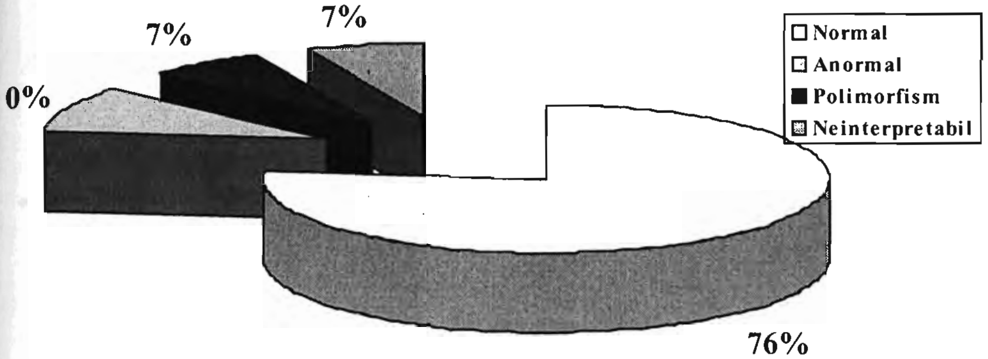


Fig. 3. Rezultate la testul MLPA

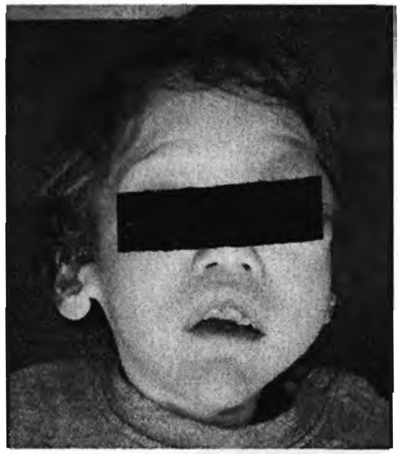


Fig. 4. Cazul 1

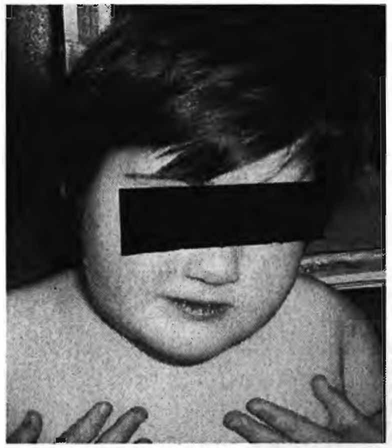


Fig. 5. Rezultatul MLPA la cazul 1

- Măsurători: T: + 1 DS; G: -5 DS; Pc -6 DS;
- Semne clinice: fante palpebrale antimongoloide, ptoză; exoftalmie stângă, glaucom; nas plat; dinţi anormali; despicătură palatină; urechi anormale; RM sever, convulsii;
- Investigaţii: Ecocardiografie- DSA; Ecografie renală- asimetrie de mărime a rinichilor; RMN cerebral- atrofie corticală; MLPA- del 7q, dup 9q

Cazul 2 (D.G. sex feminin, 9 ani) (fig. 6):

- Anamneza familială: negativă; Sarcina: normală;
- Măsurători: T: - 1 DS; G: +3,5 DS; Pc: n;
- Semne clinice: obezitate; fante palpebrale scurte; strabism; nas lung; dinţi mici; mâini şi picioare mici; degete conice; RM moderat;
- Investigaţii: MLPA- del 1p;

Cazul 3 (B.M. sex masculin, 5ani) (fig. 7):

- Anamneza familială: negativă; Sarcina: normală; A necesitat reanimare neonatală;
- Măsurători: T: n; G: n; Pc -1 DS;
- Semne clinice: fante palpebrale antimongoloide; ptoză; filtru lung, şters; pectus excavatum; mamelon suplimentar; hernie inghinală; scolioză; laxitate articulară; brahidactilie; RM moderat;
- Investigaţii: Ecocardiografie- DSA;

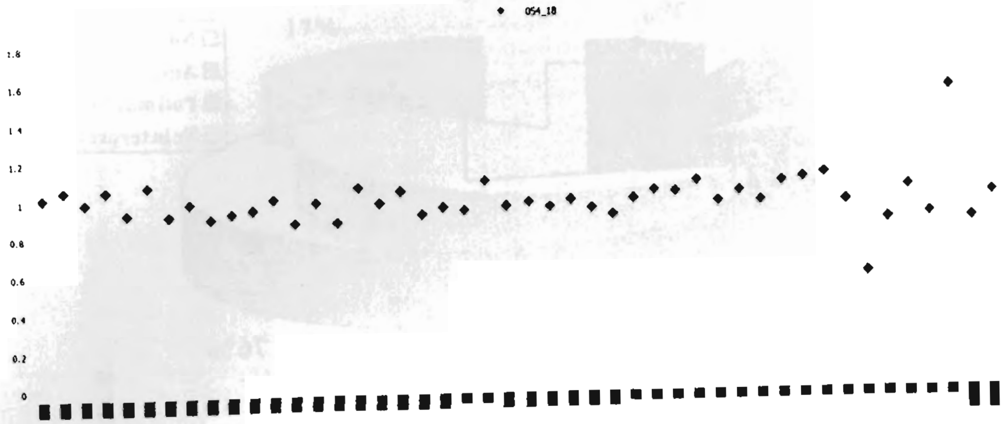


Fig 6. Cazul 2

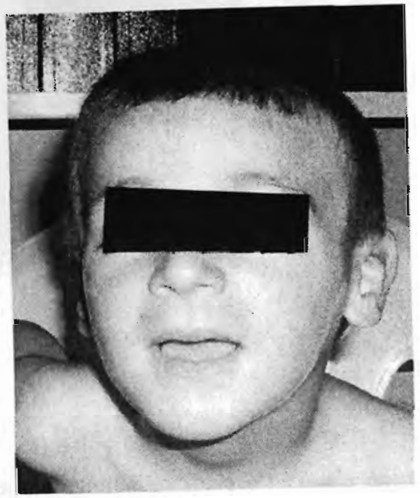

[redacted]

Fig. 7. Cazul 3

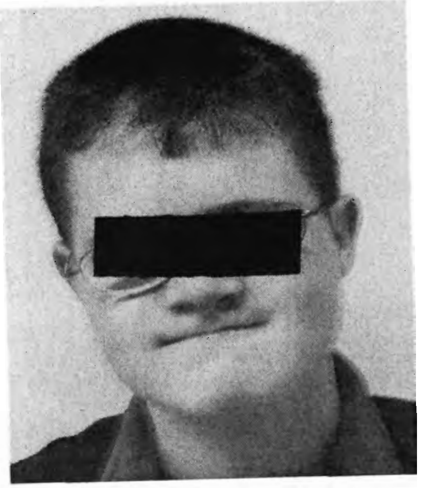

[redacted]

Fig. 8. Cazul 4

MLPA- del 7p ; MLPA tată- del 7p, dup 16q.

Cazul 4 (F.M. sex masculin, 14 ani) (fig. 8) :

- Anamneza familială : negativă ; Sarcina : normală ;
- Măsurători : T : n ; G : +1,5 DS ; Pc : n ;
- Semne clinice : frunte înaltă ; enoftalmie ; hipotelorism ; nas lat ; dinţi mici ; brahidactilie ; mers instabil ; RM sever ;
- Investigaţii : Examen oftalmologic- astigmatism ; MLPA- del 1p.

Cazul 5 (V.M. sex feminin, 1 an 5 luni) (fig. 9) :

- Anamneza familială : mama – RM uşor ; Sarcina : normală ; A necesitat reanimare neonatală ;
- Măsurători : T : -1 DS ; G : -3DS ; Pc -4,5 DS ;
- Semne clinice : faţă plată ; frunte înaltă ; enoftalmie, fante palpebrale scurte ; nas mic şi lat ; dinţi mici ; bărbie ascuţită ; hipotonie ; mişcări ataxice ; convulsii ; RM sever ;
- Investigaţii : MLPA- del 1p.

Cazul 6 (sex masculin) (fig 10) :

- Anamneza familială : negativă ; Sarcina : normală ;

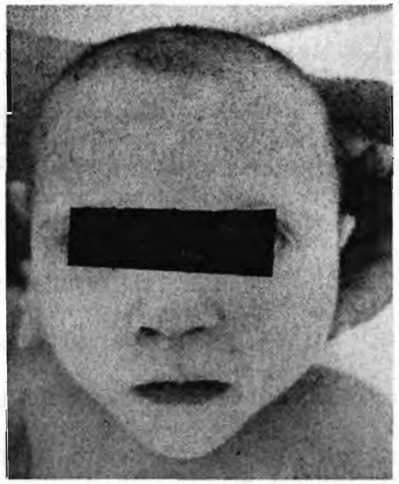

[redacted]

Fig. 9. Cazul 5

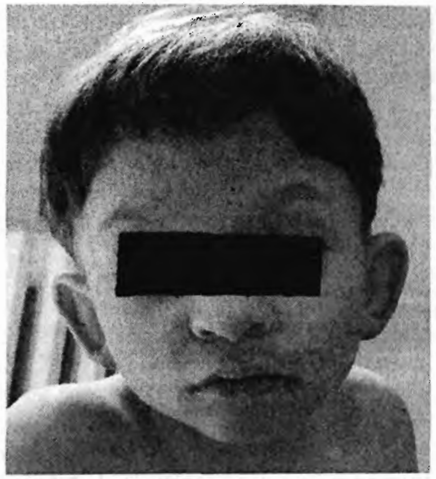

[redacted]

Fig. 10. Cazul 6

- Măsurători : T : -1 DS ; G : n ; Pc : n ;
- Semne clinice : sprâncene scurte şi arcuite ; hipertelorism ; urechi în cupă ; scolioză ; hipotonie ; RM moderat ;
- Investigaţii : MLPA- del 18p.

DISCUŢII

Apreciem că scorul clinic de Vries folosit pentru selecţia cazurilor este util în practica medicală, atât în vederea realizării cariotipului, cât şi a testului MLPA, deoarece valoarea scorului a fost mare atât la cazurile depistate cu anomalii cromozomiale (prin cariotip), cât şi la cele depistate cu RST (prin MLPA).

De asemenea, baza de date introdusă pentru înregistrarea datelor pacienţilor, cu folosirea unor termeni standard pentru definirea diferitelor tipuri de anomalii, uşurează mult realizarea studiilor statistice.

Frecvenţa de depistare a cazurilor în urma testării corespunde datelor din literatură.

Deleţiile 1p depistate prin testul MLPA sunt relativ frecvent comunicate în literatură, tabloul clinic al acestui RST începând a fi conturat prin colectarea semnelor comunicate de specialişti.

Metoda MLPA este ieftină şi uşor de realizat. Considerăm că prin introducerea acestui test nou am făcut un pas înainte în evaluarea copilului cu RM idiopatic, deoarece în urma depistării unui RST şi a testării părinţilor, familia poate beneficia de sfat genetic corect, adecvat situaţiei specifice existente.

CONCLUZII

Am introdus un protocol nou de investigare a copilului cu RM idiopatic prin folosirea de teste moderne, dar şi accesibile de evaluare. În urma aplicării acestui protocol se reduce numărul de cazuri rămase nediagnosticate, iar familia poate beneficia de un sfat genetic corect.

BIBLIOGRAFIE

1. Rimoin LD, Connor JM, Pyeritz ER. Abnormal mental development. In : *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997, 725-736.
2. Covic M, Ştefănescu D, Sandovici I. Retardul mental. In : *Genetica Medicală*. Iaşi : Ed. polirom, 2004, 457-472.
3. de Vries BBA, White SM, Knight SJL et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric

rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-150.

4. Flint J, Wilkie AOM, Buckle VJ et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangenments in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995; 9: 132-139.
5. Sandig KSW, Hinkel GK, Mitulla B eEt al. Subtelomere FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet* 2004; 128 (4): 364-373.
6. Knight JLS, Horsley WS, Regan R et al. Development of clinical application of an innovative fluorescence in situ hybridization technique which detects submicroscopic rearrangements involving telomeres. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 1-8.
7. Knight JLS, Lese MC, Precht SK et al. An optimized set of human telomere clones for studying telomere integrity and architecture. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 320-332.
8. Armour JAL, Barton DE, Cockburn DJ et al. The detection of large deletions or duplications in genomic DNA. *Human Mutation* 2002; 20: 325-337.
9. Sellner NL, Taylor RG. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Human Mutation* 2004; 23: 413-419.
10. Kok K, Dijkhuizen T, Swart YE et al. Application of a comprehensive subtelomere array in clinical diagnosis of mental retardation, *Eur J Med Genet* 2005; 48: 250-262.
11. Menten B, Maas N, Thienpont B et al. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports, *J Med Genet* 2006; 43: 625-633. doi: 10.1136/jmg.2005.039453.
12. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Human Mutation* 2004; 23: 17-21.
13. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MHA et al. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 2004; 41: 892-899.
14. Rossi E, Piccini F, Zollino M et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformatio. *J Med Genet* 2001; 38: 417-420.

NOUTĂŢI

ACRILAMIDA DIN DIETĂ NU SE ASOCIAZĂ POZITIV CU RISCUL DE CANCER PULMONAR

Un studiu de cohortă recent încheiat, desfăşurat pe o perioadă de 13 ani în Danemarca, ce a inclus 58 279 de bărbaţi şi 68 573 de femei, contrazice vechile dovezi cu privire la rolul acrilamidei din dietă ca factor de risc pentru cancerul pulmonar. Acrilamida a fost mult dezbătută ca fiind factor de risc pentru numeroase neoplazii: cancer de ovar, endometru, sân, colon, vezică, renal şi pulmonar. Acrilamida este un produs culinar, rezultat în urma preparării hranei (mai ales prin prăjire) dar poate fi întâlnit şi în urma altor procese sau în alte produse alimentare (fumat respectiv cafea). Mecanismul biochimic precis de producere a acestui compus nu este pe deplin elucidat, dar cel mai plauzibil ar fi reacţia Maillard (între un zahar oxido-reducator şi un aminoacid), aceasta fiind foarte mult utilizată în industria alimentară pentru obţinerea de noi condimente şi arome. Ca o curiozitate, dintre concluziile studiului amintim rolul protectiv al consumului de acrilamidă la femei, pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. Este important de reamintit şi faptul că numeroase alte studii continuă să atribuie acrilamidei un important rol ca factor de risc pentru neoplaziile mai sus menţionate. (Hogervorst et al. Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 651-662).

V. Bredeţean

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

RETARDUL MENTAL IDIOPATIC - IMPORTANŢA SCORURILOR DE DIAGNOSTIC CLINIC PENTRU SELECŢIA CAZURILOR

Lavinia Caba, Cristina Rusu, M. Voloşciuc, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha, Mihaela Grămescu, C. Bujoran,E.V. Gorduza, M. Covic

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Medicală

IDIOPATIC MENTAL RETARDATION - IMPORTANCE OF CLINICAL DIAGNOSTIC SCORES FOR CASE SELECTION (Abstract). We present a retrospective study aimed to identify the correlation between de Vries clinical score and the detection of chromosomal abnormalities in mentally retarded (MR) children. We have used the score to identify patients who should be tested by karyotiping and subsequently MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification) for subtelomeric rearrangements. Our group is formed of 36 children with variable MR associated with other anomalies. 18 children had chromosomal defects, whereas 18 had normal karyotypes. In the first group, total scores varied between 3 and 7. Chromosomal anomalies identified were: numerical (4) and structural (14). Chromosomes involved were: 1,4,5,7,8,9,17,X. Deletions were the most common and correlate with a greater score (>/=4). Common clinical features were: short stature, microcephaly, nasal, ear and hand anomalies. In the second group the most frequent clinical feature was hand anomaly (61.2%) and cases with a high score have to be further tested (e.g. using MLPA) in order to identify minor defects. In our opinion a high score indicates the karyotype and then a MLPA testing. In conclusion, we present a retrospective study that proves the use of de Vries diagnostic score in the identification of chromosomal abnormalities in MR children. **Key words**: de VRIES CLINICAL SCORE, MENTAL RETARDATION, CHROMOSOMAL ANOMALIES

Retardul mental (RM) afectează 3% din populaţia generală reprezentând o problemă importantă de sănătate publică prin consecinţele sociale majore pe care le are. RM este heterogen din punct de vedere etiologic, principalele cauze fiind factorii genetici (anomalii cromozomiale, boli monogenice, boli multifactoriale sau mitocondriale), sau factorii de mediu (infecţii, factori sociali) (1,2). Cazurile la care nu se poate identifica o cauză reprezintă RM idiopatic (nespecific). Gradul de afectare variază de la uşor la sever. În general, RM uşor recunoaşte cauze sociale, iar cel sever cauze genetice.

În ultimii ani s-a acordat o importanţă deosebită rearanjamentelor subtelomerice acestea având o contribuţie importantă (5%) în determinismul RM de cauză neprecizată (5,6).

Scopul studiului a constat în identificarea corelaţiei dintre scorul clinic de Vries şi detecţia anomaliilor cromozomiale la copii cu RM.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat un studiu retrospectiv pe un lot de 36 copii (21 pacienţi de sex feminin şi 15 de sex masculin) cu RM variabil asociat cu alte anomalii congenitale. Pentru selecţia cazurilor am folosit scorul de Vries (Tabel I) (3,4). Am ales un număr egal de copii cu şi fără anomalii cromozomiale de-

TABELUL I

Criterii pentru copii cu rearanjamente subtelomerice (de Vries, 2000)

Criteriu	Scor
Istoric familial de RM	
• Compatibil cu transmitere monogenică	1
• Incompatibil cu transmitere monogenică (inclusiv fenotipuri discordante)	2
Retard de creştere cu debut prenatal	2
Anomalii de creştere postnatală (pentru fiecare din următoarele 1 punct, maxim 2 puncte)	
• Microcefalie	1
• Hipostatură	1
• Macrocefalie	1
• Talie înaltă	1
2/> dismorfii faciale (mai ales hipertelorism, anomalii nazale şi auriculare)	2
Anomalii extrafaciale (pentru fiecare anomalie 1 punct, maxim 2 puncte); mai ales:	
• Anomalii ale mâinii	1
• Defecte cardiace	1
• Hipospadias +/- criptorhidism	1

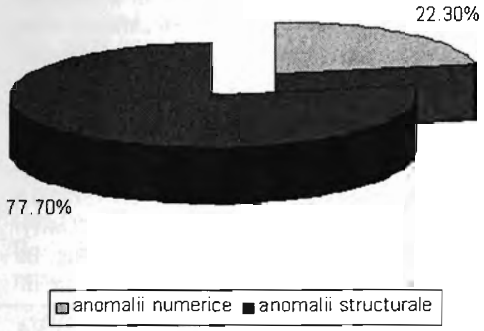


Fig. 1. Repartiţia anomaliilor cromozomiale

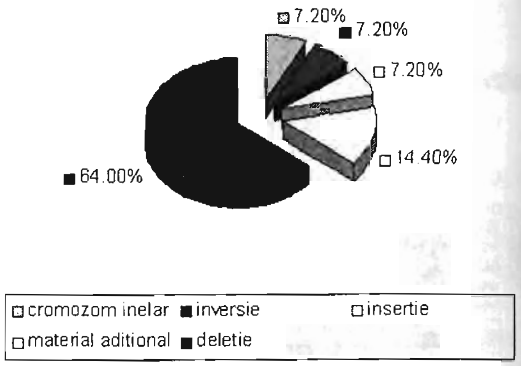


Fig. 2. Anomalii cromozomiale structurale

pistate la cariotip pentru a analiza dacă scorul are valori diferite la copii cu anomalii cromozomiale faţă de cei fără anomalii.

REZULTATE

Lotul de pacienţi a fost divizat în două grupuri - A şi B - în raport cu identificarea unor anomalii cromozomiale prin efectuarea cariotipului.

Grupul A a reunit pacienţii (18) la care s-au decelat anomalii cromozomiale. Dintre acestea 22,3% au fost anomalii numerice, iar 77,7% anomalii structurale (fig. 1)

Anomaliile structurale au fost reprezentate de deleţii (64%), inversii (7,2%), inserţii (7,2%), cromozomi inelari (7,2%), material adiţional (14,4%)(fig.2).

Analiza scorului clinic de Vries în cazurile cu deleţie a arătat ponderea crescută a scorurilor mari (fig.3).

Cromozomii implicaţi au fost 1, 4, 5, 7, 8, 9, 17, X în proporţii diferite (cromozomul X - 22.3%) (fig. 4).

Analiza semnelor clinice întâlnite la pacienţii din grupul A a arătat prezenţa acestora în proporţii diferite : statura mică (56.7%), microcefalia (72.3%), anomalii nazale (72.3%) şi auriculare (66.7%), precum şi anomaliile mâinii (83.4%) se asociau cu o frecvenţă crescută (fig. 5).

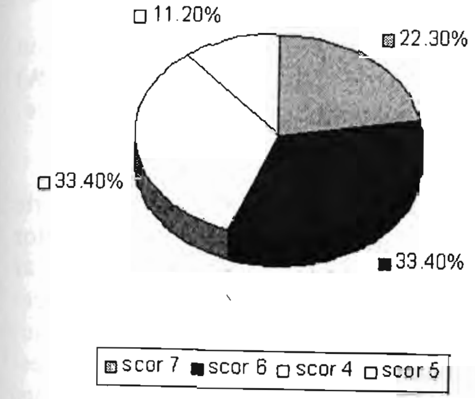


Fig. 3. Valoarea scorului de Vries pentru cazurile cu deleţii

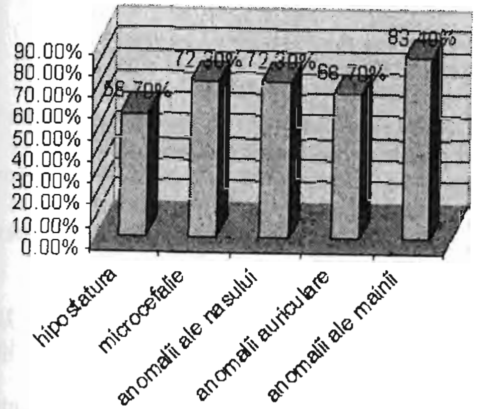


Fig. 5. Frecvenţa semnelor clinice

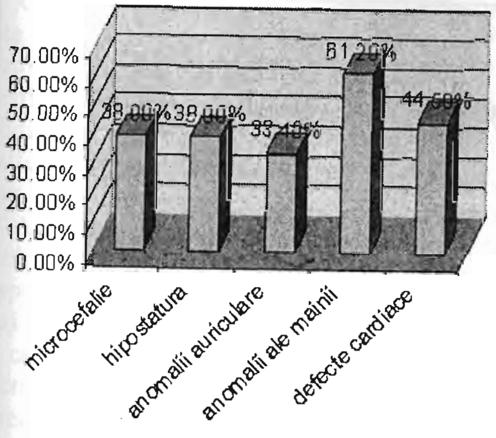


Fig. 7. Frecvenţa semnelor clinice în grupul B

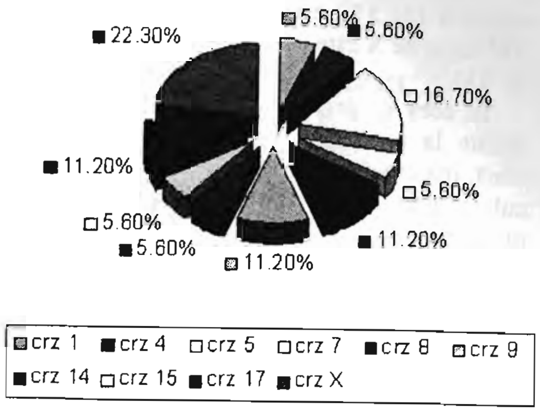


Fig. 4. Distribuţia cromozomilor implicaţi

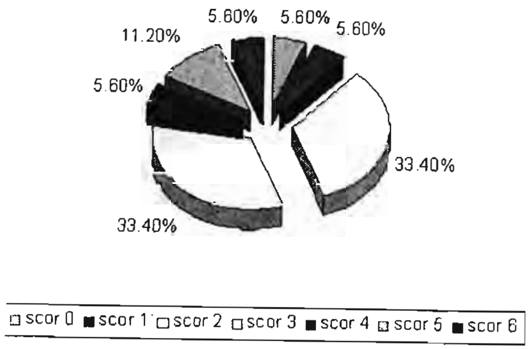


Fig. 6. Distribuţia scorului de Vries în grupul B

Grupul B a fost format din 18 pacienţi la care prin cariotip nu s-au pus în evidenţă anomalii cromozomiale (fig. 6).

Distribuţia scorului în acest grup a fost diferită, mai frecvent înregistrându-se scoruri mici, cu valoarea 2-3 .

Semnele clinice au avut şi ele pondere diferită : microcefalia - 38.9%, hipostatura - 38.9%, anomalii auriculare - 33.4%, anomalii ale mâinii - 61.%, defecte cardiace - 44.5% se asociau retardului mintal mult mai rar (fig. 7).

DISCUŢII

În lotul studiat, deleţiile au fost cele mai frecvente anomalii cromozomiale (64%) şi s-au corelat cu un scor de Vries mai mare (>/=4).

Frecvenţa mare a anomaliilor cromozomului X (22,3%) este corelată cu faptul că RM legat de X este cea mai frecventă formă de RM.

În ceea ce priveşte semnele clinice întâlnite la pacienţii din grupul A, statura mică, microcefalia, anomaliile nazale şi auriculare, precum şi anomaliile mâinii au fost prezente în procent de peste 50%.

În grupul B, semnul clinic cel mai frecvent întâlnit a fost reprezentat de anomalii ale mâinii (61,2%), urmat de defecte cardiace.

La 44,5% dintre pacienţii din al doilea grup scorul de Vries a fost <3, în timp ce la 55,5% scorul a fost >/=3.

În cel de-al doilea grup, cazurile cu un scor mare vor fi testate (folosind MLPA) pentru a identifica posibile defecte minore.

CONCLUZII

Scorul de Vries este un scor clinic foarte folositor pentru identificarea anomaliilor cromozomiale majore. Considerăm că ar putea fi luate în discuţie şi alte semne precum obezitate, despicături labio- maxilo-palatine sau anomalii renale deoarece acestea au fost prezente la unii pacienţi incluşi în studiu şi ar putea constitui criterii de evaluare.

BIBLIOGRAFIE

1. Rimoin LD, Connor JM, Pyeritz ER. Abnormal mental development. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997, 725-736.
2. Covic M, Ştefănescu D, Sandovici I. Retardul mental. In: *Genetica Medicală*. Iaşi: Ed. polirom, 2004, 457-472.
3. de Vries BBA, White SM, Knight SJL et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-150.
4. Medical algorithms (www.medal.org)
5. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MHA et al. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 2004; 41: 892-899.
6. Rossi E, Piccini F, Zollino M et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformatio. *J Med Genet* 2001; 38: 417-420.

NOUTĂŢI

ANALIZA MUTAŢIILOR GENEI UROMODULINEI LA COPIII CU ANOMALII DE TRACT URINAR

Mutaţiile *Uromodulinei* (*UMOD*) au fost descrise la pacienţii cu boală renală chistică medulară (MCKD2), nefropatie juvenilă hiperuricemică (FJHN) şi boală renală chistică glomerulară (GCKD). Transcripţia *UMOD* este activată de factorul de transcripţie *HNF1B*. Mutaţii ale *HNF1B* determină un fenotip similar cu FJHN/GCKD dar şi o serie de anomalii congenitale renale sau de tract urinar (CAKUT). Analiza mutaţiei *UMOD* a fost efectuată la 96 copii cu CAKUT. Media de vârstă a pacienţilor a fost 11,4 ani; 36,4% din pacienţi au avut istoric familial pozitiv pentru CAKUT. Deoarece nicio mutaţie a *UMOD* nu a fost identificată la aceşti 96 pacienţi cu CAKUT, se pare că mutaţiile *UMOD* nu joacă un rol semnificativ în deteminarea apariţiei CACUK la acest lot de studiu (Wolf MTF, Hoskins BE, Beck B et al. Mutation analysis of the *Uromodulin* gene in 96 individuals with urinary tract anomalies (CAKUT), *Ped Nephrol* 2009; (24) 1: 55-60).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

IMPORTANŢA VOLUMULUI EŞANTIONULUI DE STUDIU ÎN OBŢINEREA SEMNIFICAŢIEI STATISTICE

L.V. Boiculese[1], G. Dimitriu[2], Mihaela Moscalu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică
Facultatea de Farmacie
2. Disciplina de Matematică - Informatică
Facultatea de Bioinginerie
3. Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică

THE IMPORTANCE OF THE SAMPLE SIZE IN GETTING STATISTICAL SIGNIFICANCE (Abstract): Information is an undeniable force resulting implicitly from research. Inconsistent studies do not deserve to be even started. Statistical analysis plays a substantial role in gathering information, using descriptive methods or analytical ones. Confidence level for different measures (the mean is the most handle) and also statistical test are used to compare populations, exploiting samples. In this paper some aspects concerning sample size, statistical significance and the difference observed are described. Mathematical formulas are presented to account for the relations between sample size and statistical significance. **Key words**: SAMPLE SIZE, STATISTICAL SIGNIFICANCE, CONFIDENCE LEVEL, COMPARISON.

O metodă de a extrage informaţia din date constă în reprezentarea grafică sub forma de histograme. Variabilele cantitative de tip continuu sau discret pot fi astfel reprezentate.

Curba normală sau curba Gauss-Laplace este un poligon de frecvenţă (asemănător histogramei) teoretic perfect, unde media, mediana (valoarea de mijloc) şi valoarea modală (de frecvenţă maximă) coincid (1,2). Astfel, forma curbei este de tip clopot şi este total simetrică.

Această distribuţie este de notorietate maximă, deoarece o *multitudine de măsuri* respectă o astfel de lege a probabilităţii. Mai mult, în analiza statistică sunt situaţii în care se cere ca ipoteză necesară, respectarea tipului normal pentru distribuţia datelor de studiu. Funcţia este caracterizată de doi parametri: media(m) şi abaterea pătratică (s sau deviaţia standard).

Suprafaţa cuprinsă între curbă şi abscisă (xx') este tocmai probabilitatea de a obţine valori ale variabilei de studiu, în domeniul limitat de medie plus/minus abaterea pătratică (fig. 1). Valorile de interes sunt pentru *intervale formate în funcţie de multipli ai* deviaţiei standard (σ). Conform figurii, se observă că pentru intervalul format de limitele media (μ) plus/minus 2s avem 95,4% din volumul datelor. Acesta este foarte aproape de intervalul determinat pentru un standard de 95% încredere ($m \pm 1,96s$).

Menţionăm (ca observaţie) că între probabilitate şi intervalul de confidenţă există o corespondenţă evidentă. Astfel, pentru o anumită probabilitate se poate determina intervalul în care se află datele de studiu, interval simetric faţă de medie (3,4).

Deoarece curba este caracterizată de medie şi dispersie există practic o infinitate de variante posibile. Pentru a tabela valorile de probabilitate şi corespunzător, valoare abscisa (notată standard cu Z) se aplică normalizarea prin scăderea mediei şi împărţire prin deviaţia standard. Astfel, valorile distribuţiei normalizate (de medie zero şi dispersie egală cu unu) sunt prezentate ca anexă în cărţile de specialitate.

ESTIMAREA MEDIEI UNUI INDICATOR STATISTIC AL POPULAŢIEI PRIN INTERVALE DE CONFIDENŢĂ

Intervalele de confidenţă ajută la estimarea anumitor indicatori statistici (media cel mai des folosită), dar şi la compararea datelor (5). Se pune problema aflării valorii mediei populaţiei ştiind valoarea mediei eşantionului. Este normal ca aceste medii să difere (ideal cât mai puţin), deoarece există o lipsă de informaţie cât şi o dispersie a valorilor (datorită variaţiei intrinseci). Folosindu-ne de distribuţia statistică putem estima un anumit interval de încredere, pentru o probabilitate standard de 95%, domeniul în care se află media reală a populaţie analizate, bazându-ne şi pe valoarea mediei eşantionului (6,7).

Metoda de lucru pleacă generic de la ideea de a studia variabila aleatoare creată din media eşantioanelor extrase din populaţia ţintă. Teoretic, putem extrage un număr foarte mare de eşantioane dintr-o populaţie. Aceste eşantioane pot avea dimensiuni diferite, iar media lor respectă un anumit tip de distribuţie.

Există în statistică ***teorema limită centrală*** (cu rezultat fundamental), care afirmă că *independent de tipul de distribuţie al datelor din populaţie, media eşantioanelor extrase creează un lot de date care urmează o repartiţie de tip Gauss-Laplace (cu condiţia să avem selecţie aleatoare simplă şi volum consistent al eşantioanelor).*

Această teoremă este ca un "panaceu" al determinării statisticii de lucru. Este trecerea de la general (orice tip de repartiţie) la particular (repartiţie de tip normal). Pentru o mai bună aproximare, dacă un se cunoaşte dispersia (de ex. pentru cazurile noi studiate) se arată că distribuţia se poate aproxima cu cea de tip t (sau student). În concluzie, ne trebuie eşantioane de volume mari şi estimarea va putea fi calculată (3).

Vom prezenta metoda de calcul doar pentru cazul cel mai simplu, făcând presupunerile necesare. Astfel, considerăm că populaţia de studiu are repartiţie de tip Gauss-Laplace (notată N(μ,σ^2)) iar volumele eşantioanelor sunt suficient de mari (n este nr. de cazuri). Notăm media calculată din datele (pentru tip continuu) eşantionului cu, iar media populaţiei (de obicei necunoscută) cu μ.

Vom considera ca eficientă probabilitatea de estimare de 95%, ceea ce înseamnă pentru o repartiţie normală redusă un interval simetric cuprins între $Z_{\alpha_1} = -1{,}96$, respectiv $Z_{\alpha_2} = +1{,}96$ (conform figurii alăturate iar valorile sunt citite din tabelele de statistică).

Din formula de calcul a probabilităţii avem:

$$P(-1{,}96 < Z < 1{,}96) = 0{,}95 = \beta = 1 - \alpha \qquad (1).$$

Aceasta este formula de bază de la care se pleacă pentru aflarea intervalului de confidenţă (1,...8). Detaliem în continuare calculul intervalului de confidenţă pentru media, respectiv proporţia unei variabile aleatoare.

INTERVALUL DE CONFIDENŢĂ PENTRU MEDIA UNEI VARIABILE DE TIP CONTINUU

Se poate demonstra (după cum am amintit deja) că dacă avem mai multe eşantioane dintr-o populaţie normală, media de selecţie este o variabilă aleatoare repartizată normal *N*(μ,σ^2/*n*). Se observă din formulă, că valoarea dispersiei noului lot este de n ori mai mică decât valoarea dispersiei (σ^2) a populaţiei sursă. Pentru a o centra şi normaliza, vom scade media şi vom împărţi la dispersie. Se creează astfel variabile repartizate normal de forma (3,4):

$$z = \frac{\mu - \bar{x}}{\sigma / \sqrt{n}} \qquad (2)$$

Din prima şi a doua formulă putem scrie:

$$-1{,}96 < \frac{\mu - \bar{x}}{\sigma / \sqrt{n}} < 1{,}96 \qquad (3)$$

Dezvoltând în continuare obţinem:

$$\bar{x} - 1{,}96 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + 1{,}96 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \Leftrightarrow$$

$$\mu = \bar{x} \pm 1{,}96 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad (4)$$

$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ - se numeşte *eroare standard* (de eşantion de volum n).

În cazul general, pentru un risc a simetric ultima formulă devine:

$$\mu = \bar{x} \pm z_{\alpha/2} \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad (5)$$

$Z\alpha_{/2}$ este abscisa densităţii de probabilitate *f(z)* pentru un nivel de semnificaţie α*/2* (conform figurii 3).

Privind formula 5, observăm că pentru un număr mare de date (n mare), raportul $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ devine foarte mic aproape de zero. Astfel, valoarea mediei eşantionului este foarte apropiată de valoarea reală a mediei populaţiei. Aceasta era şi de aşteptat!

Totuşi, studiind în continuare problema vom trage anumite concluzii care vor scoate în evidenţă o caracteristică foarte importantă.

Mai întâi, menţionăm că se pot compara populaţiile prin intervalele de confidenţă definite de mediile eşantioanelor. Presupunem că avem două eşantioane din populaţii diferite şi că una din medii se află în intervalul determinat de cealaltă medie. Astfel, se deduce că nu există diferenţă semnificativă statistic între populaţiile analizate. Cu alte cuvinte, dacă mediile sunt apropiate astfel încât sunt cuprinse în intervalele calculate, atunci ipoteza H$_0$ se confirmă (lipsa diferenţei). Întrebarea care se naşte este „Cât de aproape pot fi mediile ?".

Acum practic apare în clar nuanţa problemei în cauză. Astfel, dacă volumele eşantioanelor sunt mari, atunci intervalele de confidenţă vor fi foarte mici. În această situaţie pot fi sesizate ca semnificative şi diferenţele mici. De exemplu, în cadrul glicemiei o diferenţă de 3mg/dl ar fi fără valoare din punct de vedere medical, chiar dacă ar avea semnificaţie statistică.

Diferenţa maximă determinată va fi tocmai diferenţa dintre mediile eşantioanelor utilizate în comparaţie. De aici rezultă clar importanţa informaţiei conţinută în eşantioane.

Se impune aşadar ca eşantionul să fie reprezentativ. Aceasta poate fi realizată prin alegerea datelor folosind metode de tip aleatoriu, tocmai pentru a „prinde" trăsăturile populaţiei în eşantionul extras.

Rezultă deci utilitatea impunerii unei diferenţe minime necesare pentru a fi sesizate, diferenţă ce prezintă importanţă medicală.

INTERVALUL DE CONFIDENŢĂ PENTRU O PROPORŢIE

În situaţia estimării intervalul de confidenţă pentru o proporţie se vor folosi aceleaşi metode de lucru ca în cazul mediei unei variabile de tip continuu. Calculăm proporţia dedusă din lot şi aflăm limitele intervalului de variaţie a mediei.

Problema se repetă şi în mod asemănător determinării intervalului de variaţie a mediei, putem considera generic, un set format din mai multe eşantioane pentru care calculăm şi studiem proporţia de realizare a unui anumit eveniment de interes.

În situaţia în care loturile sunt consistente în informaţie, deci conţin date în număr suficient de mare pentru a păstra proprietăţile populaţiei, distribuţia mediilor este de tip Gauss-Laplace şi putem calcula relativ uşor limitele de confidenţă.

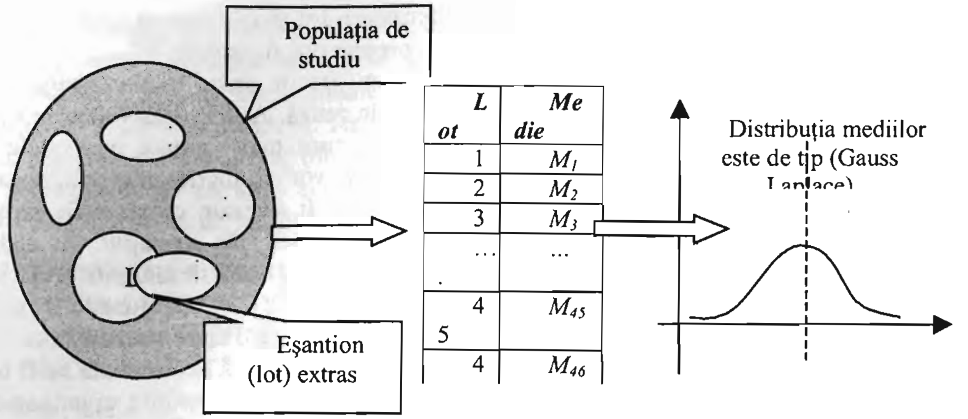


Fig. 1. Determinarea distribuţiei mediilor loturilor – Teorema limită centrală

Se pleacă de la formula generală ce exprimă probabilitatea pentru o distribuţie normală.

Notăm: P – probabilitatea, p – proporţia din eşantion, π – proporţia reală a populaţiei, α -nivelul semnificaţiei ce este de obicei 5%.

Pentru o repartiţie normală şi pentru o semnificaţie α definită, limitele notate z_1 respectiv z_2 se determină din formula:

$$P(z_1 < Z < z_2) = 1 - \alpha .$$

Pentru un interval simetric $z_2 = -z_1$.

Media proporţiilor este repartizată normal si are abaterea standard σ. Aceasta poate fi aproximată cu formula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}} .$$

Trebuie să normalizăm variabila aleatoare proporţie, deci trebuie să scădem valoarea p măsurată din eşantion şi să împărţim la dispersie. Obţinem astfel variabila normalizată: $Z = \frac{\pi - p}{\sigma}$.

Aceasta trebuie sa fie cuprinsă între limitele $z_1 = -z_{(\alpha/2)}$ respectiv $z_1 = +z_{(\alpha/2)}$, pentru nivel de semnificaţie simetric.

Calculăm astfel intervalul:

$$z_1 < Z < z_2 \Leftrightarrow -z_{(\alpha/2)} < \frac{\pi - p}{\sigma} < z_{(\alpha/2)} .$$

Obţinem: $p - z_{(\alpha/2)} \cdot \sigma < \pi < p + z_{(\alpha/2)} \cdot \sigma$.

Introducând detaliat valoarea dispersiei avem limitele:

$$p \pm z_{(\alpha/2)} \cdot \sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}} \qquad (6)$$

Aceste limite creează un interval cunoscut cu numele de intervalul Wald – după numele matematicianului care a propus metoda de calcul (1,4).

În acest domeniu, determinat cu datele eşantionului cât şi cu semnificaţia cerută, se plasează cu încrederea 1-α proporţia reală a populaţiei.

Se observă asemănarea între formulele 6 şi 5 din cadrul intervalului mediei unei variabile de tip continuu. Şi în acest caz, odată cu mărirea volumului eşantionului (notat n) intervalul de confidenţă va scădea ca limite şi astfel diferenţele mici devin semnificative.

Dacă dorim să verificăm diferenţa dintre două proporţii, aceasta depinde de dispersie şi de numărul de date. Diferenţa maximă nu poate depăşi diferenţa existentă între proporţiile eşantioanelor pentru studiu.

EXEMPLU DE CALCUL PENTRU VARIABILĂ DISCRETĂ - VÂRSTA

Se doreşte să se estimeze intervalul de variaţie a mediei vârstei primei naşteri pentru cazurile de femei cu anumite tulburări de metabolism (exemplu generic).

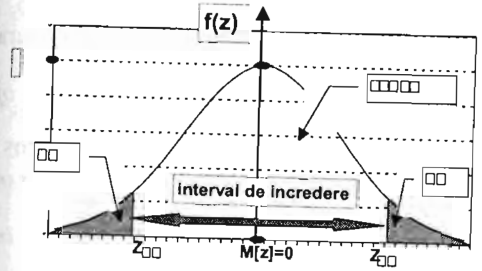


Fig. 2. Intervalul de confidenţă

Lotul este format din n=50 persoane şi media vârstei este de $\overline{X} = 26{,}7$ ani. Abaterea pătratică este $s = 5{,}1$.

Pentru aceasta, se calculează eroarea standard $SEM = \frac{5{,}1}{\sqrt{50}} = 0{,}721$. În continuare, determinăm intervalul de variaţie cu 95% încredere.

Avem formula:

$\overline{X}\,min/max\,95\% = \overline{X} \pm t_{(n-1,5\%)} \cdot SEM$.

Din tabelele statisticii t sau Student găsim: $t_{(49,5\%)} = 2{,}011$.

Obţinem:

$\overline{X}\,min/max = 26{,}7 \pm 2{,}011 \cdot 0{,}721$,

$\overline{X}\,min = 25{,}25$,

respectiv $\overline{X}\,max = 28{,}149$

În situaţia următoare, considerăm că dispunem de un lot de date de n=350 cazuri şi obţinem aceeaşi medie şi dispersie. Astfel, va diferi doar eroarea standard şi valoarea statisticii t (deoarece şi aceasta depinde de n).

Prin calcul găsim

$SEM = \frac{5{,}1}{\sqrt{350}} = 0{,}272$.

Valoarea $t_{(349,5\%)} = 1{,}967$.

Limitele sunt: $\overline{X}\,min = 26{,}16$, respectiv $\overline{X}\,max = 27{,}23$ (interval restrâns datorită volumului mare de date).

Dacă este să comparăm datele din primul lot, respectiv lotul al doilea, cu valoarea standard a mediei (generic vorbind) de 26 de ani, rezultatele ar fi diferite.

Conform primei analize nu găsim diferenţă semnificativă statistic deoarece valoarea de 26 ani este cuprinsă în intervalul de variaţie al mediei dedus din primul lot.

Conform lotului al doilea există diferenţă semnificativă statistic, deoarece valoarea 26 nu este cuprinsă între minimul şi maximul deduse cu încredere de 95%.

Iată cum volumul eşantionului scoate în evidenţă diferenţe mici reale prin creşterea numărului de cazuri.

Pentru situaţia dată specialistul în domeniul medical trebuie să evalueze rezultatul în sensul determinării importanţei acestei diferenţe de aproximativ un an.

Există şi „reversul medaliei" în sensul că un eşantion mic poate „ascunde" diferenţe apreciabile între măsurile comparate.

CONCLUZII

- Eşantionul joacă un rol dominant în analiza statistică (metodele de tip aleatoriu sunt preferate deoarece transmit trăsăturile populaţiei în datele din eşantion).
- Volumul eşantionului are un rol important în determinarea semnificaţiei statistice. Valori mari ale numărului de cazuri pot scoate în evidenţă diferenţe mici între măsurile studiate. Valori mici ale numărului de cazuri pot „ascunde" chiar diferenţe mari între indicatorii comparaţi.
- Diferenţa găsită trebuie interpretată şi ca utilitate în procesul studiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Barbara Hazard Munro. *Statistical Methods for Health Care Research*. 3rd Edition. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
2. Altman DG., *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall, 1991.

3. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. Third Edition. Oxford University Press, 2000.
4. Ţarcă M. Verificarea ipotezelor statistice. In : *Tratat de Statistică Aplicată*. Bucureşti : Editura Didactică şi Pedagogică, 1997, 353-370.
5. Michaelis J. Biostatistics Methods. In : van Bemmel JH, Musen MA editors. *Handbook of Medical Informatics*. Springer, 1997, 387-398.
6. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Massachusetts : Blackwell Publishing Inc, 2005.
7. Cole TJ. Sampling, study size, and power. In : Margeretts BM and Nelson M. *Design Concepts in Nutritional Epidemiology*. 2^{nd} edition. Oxford University Press, 1997.
8. Larose DT. Statistical approaches to estimation and prediction. In : *Discovering Knowledge in Data*. Wiley Interscience, 2005, 67-89.

NOUTĂŢI

FACTORUL σE AL *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FACTOR DE PROTECŢIE ÎMPORTRIVA RĂSPUNSULUI IMUN ŞI A CONDIŢIILOR DE MEDIU

Factorul σE al *Mycobacterium tuberculosis* reglează expresia genelor ce codifică proteine reglatorii şi mai multe componente bacteriene, inclusiv cele care menţin integritatea peretelui bacterian. Factorii ó bacterieni leagă ARN polimeraza şi induc specificitate pentru anumiţi promotori. Această interacţiune generează un mecanism de expresie a genei. Astfel, diferiţi factori σ obligă ARN polimeraza să permită expresia unor grupuri de gene diferite, ca răspuns la schimbările din mediu. Aceşti factori aparţin categoriei funcţionale extracitoplasmatice (ECF) şi reglează gene care răspund de capacitatea bacteriei de a se adapta la schimbările din mediu şi de a-şi manifesta virulenţa. *M. tuberculosis* poartă 13 gene ce codifică factori σ, inclusiv 10 gene pentru subgrupul σ ECF, reflectând versatilitatea acestui microorganism ca agent patogen. Factorul óE aparţine grupului σ ECF şi este activat în timpul infecţiei macrofagelor. Componentele bacteriene produse prin activarea factor σE exercită efecte globale asupra răspunsului imun al gazdei precum şi asupra reglării σE. Factorul σE este important pentru *M. tuberculosis* în supresia răspunsului imun al gazdei şi pentru a supravieţui în macrofagele gazdei. Complexul σ ECF (σE şi σL) şi factorul σF controlează expresia genelor ce codifică componente ale învelişului bacterian, dar numai σE este esenţial pentru ca acest microorganism să supravieţuiască în macrofage. Tulpinile mutante *sigE*, în afară de a fi atenuate sunt sensibile la multipli agenţi distructivi ai membranei bacteriene, inclusiv detergenţi cationici şi peptide cationice (polimixina B). Aceşti agenţi distructivi induc expresia mai multor gene într-o manieră σE-dependentă. Una dintre aceste gene codifică proteina *PspA* (Rv2744c) care este indusă şi în timpul infecţiei magrofagelor. Proteina *PspA* protejează bacteria de acţiunea peptidelor cationice prin restaurarea transportului de electroni. Scăderea expresiei proteinei *PspA* în mutantele *sigE* ale *M. tuberculosis* poate fi cauza creşterii sensibilităţii la acţiunea polimixinei B şi a detergenţilor cationici a acestor tulpini. Factorul σE reglează gene ce codifică sinteza galactofuran, element esenţial din structura peptidoglicanului, modulează gene ce codifică acizii micolici de înveliş, reglează gene care codifică enzime, proteine transmembranare şi elemente de metabolizare şi detoxifiere a acizilor graşi. Astfel, factorul óE ajută în controlul expresiei componentelor bacteriene implicate în menţinerea integrităţii peretelui bacterian, în transportul transmembranar şi detoxifierea bacteriană. Toate aceste observaţii demonstrează importanţa factorului σE în răspunsul micobacteriei la distrugerea peretelui bacterian şi abilitatea sa de a creşte în macrofage (Fontan PA, Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* sigma E protects against enviromental stress, immune responses. *Microbe* 2009 ; 4 (3) : 119-123)

Cătălina Luncă

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

INCERTITUDINEA DE MĂSURARE. POSIBILITĂŢI DE ESTIMARE ÎN MĂSURĂTORILE CANTITATIVE DIN LABORATOARELE DE ANALIZE MEDICALE

Maria Enea[1], Cristina Hristodorescu[1], Corina Schiriac[1], Dana Morariu[1], Tr. Mutiu[2], Irina Dumitriu[3], B. Gurzu[3]
1. Investigaţii Medicale PRAXIS Iaşi
2. Universitatea "Politehnica" Timişoara
Universitatea de Medicină "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3. Disciplina de Fiziologie

ESTIMATION OF INCERTAINTY OF MEASUREMENT IN CLINICAL BIOCHEMISTRY (Abstract) : The uncertainty of measurement (UM) or measurement uncertainty is known as the parameter associated with the result of a measurement. Repeated measurements usually reveal slightly different results for the same analyte, sometimes a little higher, sometimes a little lower, because the results of a measurement are depending not only by the analyte itself, but also, by a number of error factors that could give doubts about the estimate. The uncertainty of the measurement represent the quantitative, mathematically expression of this doubt. UM is a range of measured values which is probably to enclose the true value of the measurand. Calculation of UM for all types of laboratories is regularized by the ISO Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (abbreviated GUM) and the SR ENV 13005 : 2003 (both recognized by European Accreditation). Even if the GUM rules about UM estimation are very strictly, the offering of the result together with UM will increase the confidence of customers (patients or physicians). In this study the authors are presenting the possibilities of UM assessing in labs from our country by using the data obtained in the procedures of methods validation, during the internal and external quality control. **Key words** : UNCERTAINTY IN MEASUREMENT, CALIBRATOR, REFRENCE MATERIALS

Termenul de incertitudine semnifică un dubiu, o neîncredere, iar incertitudinea de măsurare UM (Uncertainty of Measurement) înseamnă un dubiu asupra validităţii rezultatului unei măsurări. UM este un atribut asociat doar măsurătorilor cantitative (1).

Există mai multe definiţii ale incertitudinii de măsurare :

- „Parametru asociat rezultatului unei măsurări, care caracterizează dispersia valorilor ce, în mod rezonabil, pot fi atribuite măsurandului."(VIM, Vocabularul Internaţional de Termeni Fundamentali şi Generali în Metrologie).
- „Măsură a erorii posibile asupra valorii estimate a măsurandului aşa cum este stabilită prin rezultatul unei măsurări" (2).
- „Estimaţie a domeniului valorilor în care se găseşte valoarea adevărată a unei mărimi măsurate " (VIM).

Din analiza definiţiilor de mai sus, reiese clar că pentru o estimare rezonabilă a UM trebuie să se aibă în vedere „eroarea"unei măsurări şi „valoarea adevărată" a măsurandului.

Din practica de zi cu zi se cunoaşte faptul că atunci când se repetă o măsurătoare de n ori se obţin n rezultate diferite, deşi valoarea măsurandului este aceeaşi. Aceasta pentru că rezultatul unei măsurări nu depinde numai de valoarea analitului măsurat ci şi de o serie de factori de eroare, care influenţează rezultatul obţinut. Trebuie să se facă distincţie între termenul de „eroare de măsurare" şi cel de „incertitudine de măsurare". Eroarea de măsurare este diferenţa dintre rezultatul unei măsurători şi valoarea adevărată a analitului măsurat. Incertitudinea de măsurare este intervalul ce cuprinde toată dispersia de valori obţinute în cazul măsurătorilor repetate ale unui analit. În acest interval se estimează că se află şi valoarea adevarată a ceea ce se măsoară. Deci în procesul de estimare a UM este necesar să se ia în calcul cel puţin 2 parametri:

- precizia măsurătorilor;
- acurateţea măsurătorilor.

Precizia este dată de dispersia valorilor obţinute şi se exprimă prin deviaţia standard (DS) şi coeficientul de variaţie (CV). Acurateţea reprezintă diferenţa dintre rezultatul (media rezultatelor) obţinut într-o măsurătoare şi valoarea adevărată a măsurandului, exprimată prin Bias.

UM este un indiciu de calitate al măsurătorilor. Orice rezultat măsurat , pentru a fi credibil trebuie să fie însoţit de incertitudinea sa de măsurare.

EA (European Acreditation) recunoaşte ca fiind documente de bază pentru exprimarea UM, următoarele standarde:

- GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) (1);
- SR ENV 13005, Standard Român, Ghid pentru exprimarea incertitudinii de măsurare (2).

Aceste documente cuprind recomandări generale privind modalităţile de estimare a UM. Conform standardului SR ENV 13005:

„Metoda ideală pentru evaluarea şi exprimarea incertitudinii rezultatului unei măsurări trebuie să fie logică prin sine însăşi , adică să rezulte direct din componentele ei constitutive..."

Cerinţa de bază a GUM este utilizarea unei expresii matematice care să includă toate mărimile de intrare de care depinde măsurătoarea.

GUM a fost dezvoltat pentru toate tipurile de laboratoare. In măsurătorile fizico-chimice din laboratoarele nemedicale, sursele de incertitudine sunt uşor de identificat, cuantificat şi convertit în deviaţii standard (DS). Aceste DS sunt utilizate apoi în calculul UM combinate.

In laboratoarele medicale , însă, respectarea strictă a GUM este dificilă, pentru că multe din sursele de eroare (mai ales cele din faza de preexaminare) nu pot fi cuantificate. Acestea trebuie doar identificate şi ţinute sub control printr-un management corect.

Măsurătorile de rutină din laboratoarele medicale sunt atent monitorizate printr-un sistem de control intern şi extern de calitate. Acest sistem generează date care pot fi utilizate în estimarea UM.

Indiferent de metoda folosită pentru estimarea UM trebuie să se ţină seama de principiul de bază şi de etapele GUM:

1. Specificarea (definirea) completă a măsurandului;
2. Parcurgerea şi înţelegerea tuturor etapelor din procesul de măsurare;
3. Stabilirea unei expresii matematice prin care se evidenţiază relaţia dintre rezultatul măsurării Y si Xi (mărimile de intrare de care depinde rezultatul măsurării), ca o funcţie Y = f(X1, X2 , X3...Xn). Funcţia f trebuie să conţină toate mărimile de care depinde rezultatul final.
4. Estimarea unei valori pentru toate mărimile de intrare în funcţia f , prin metode statistice sau de alt tip.
5. Evaluarea incertitudinii standard pentru fiecare mărime Xi.
6. Calcularea incertitudinii standard combinate.

7. Calcularea incertitudinii standard extinse cu un factor de acoperire ales.

UM este o incertitudine standard, pentru că este calculată pe baza unor deviaţii standard.

UM se exprima ca o deviaţie standard (semilărgimea unui interval) sau ca limitele unui interval (UM a valorilor materialelor de referinţă).

UM cuprinde mai multe componenete, care pot fi grupate în două categorii în funcţie de metoda utilizată pentru a estima valoarea lor numerică:

- UM de tip A, evaluată prin metode statistice, şi
- UM de tip B, evaluată prin alte metode, nestatistice, din date apriori.

Incertituinea de tip A (aleatorie) oferă informaţii despre precizia/imprecizia măsurătorilor, iar componenta de tip B (sistematică) relevă date despre acurateţea rezultatelor.

UM de tip B este evaluată printr-o analiză ştiinţifică bazată pe toate informaţiile de care se dispune:

- specificaţiile producătorilor de echipamente, reactivi şi materiale de referinţă;
- datele specificate în certificatele de etalonare sau în alte certificate;
- incertitudinea atribuită valorilor de referinţă preluate din lucrări sau manuale;
- datele de la intercomparări;
- datele din procesul de validare.

Etapele procesului de estimare a UM, conform GUM sunt următoarele:

1. Specificarea măsurandului, trebuie să fie completă ca denumire, matrice, unitate de măsură etc., datorită faptului că lacunele în definirea măsurandului aduc o incertitudine majoră rezultatului măsurării. Aceasta ar conduce la discrepanţe mari între rezultatele măsurătorilor efectuate în laboratoare diferite, asupra unei mărimi care este aceeaşi. De exemplu dacă se compară rezultatele obţinute în două laboratoare: un laborator măsoară concentraţia de creatinkinază CK în mg/dL şi alt laborator măsoară activitatea enzimatică a creatinkinazei CK în U/L, rezultatele în valori absolute vor fi diferite şi este obligatorie precizarea unităţii de măsură, adică este obligatoriu să se specifice complet măsurandul.

2. Stabilirea principiului de măsurare cu parcurgerea tuturor etapelor de reacţie .

Se ia spre exemplu principiul de măsurare al creatininei într-un produs biologic. Acidul picric din reactivul utilizat se transformă în prezenţa creatininei din lichidul biologic de analizat şi într-un mediu puternic alcalin, în acid picramic. Acesta este un produs colorat, a cărui intensitate de culoare este măsurată la o anumită lungime de undă, ca densitate optică direct proporţională cu concentraţia de creatinină din produsul de analizat.

3. Stabilirea unei expresii matematice prin care se evidenţiază relaţia dintre rezultatul măsurării Y şi Xi (mărimi de intrare de care depinde rezultatul).

Pentru a converti această densitate optică într-un rezultat final, se utilizează un material de referinţă (calibrator) cu valoare cunoscută de creatinină. Acesta se măsoară în condiţii identice cu proba biologică de analizat. La sfârşitul reacţiei densitatea optică citită de echipament pentru materialul de referinţă are atribuită valoarea de creatinină specificată de producător, proces denumit calibrare. Definiţia calibrării este următoarea:

„Calibrarea reprezintă acel ansamblu de procese care stabilesc, în anumite condiţii specifice, legătura dintre valorile indicate de un anumit aparat sau de către un sistem de măsură, sau valorile date printr-o măsurare materială, şi acele valori corespunzătoare cunoscute ale unui anumit standard de referinţă" (3,4).

Se calculează rezultatul y de creatinină din proba de pacient:

2500 abs....3,2 (valoarea calibratorului)
1800 abs........y

$$y = \frac{DOproba}{DOcalibrator} \cdot valoarea\ calibratorului \qquad (A)$$

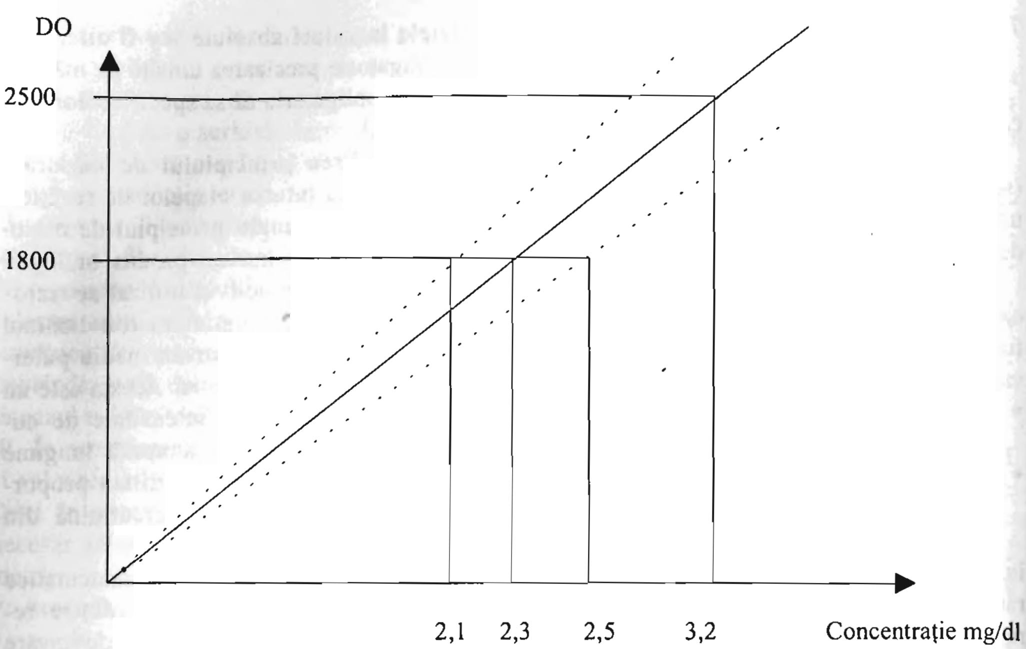


Fig. 1. Curbă liniară de calibrare în două puncte

unde DO este densitatea optică (a probei de pacient, respectiv a calibratorului).

În fig. 1 este reprezentată o curbă lineară de calibrare a creatininei în 2 puncte, zero şi 3,2 mg/dL. Dacă valoarea calibratorului de 3,2 mg/dL ar avea atribuită şi incertitudinea de măsurare, exprimată ca un interval de valori, (vezi liniile punctate din fig. 1), densitatea optică obţinută pentru proba de pacient de 1800 ar conduce la rezultate diferite în funcţie de curba de calibrare utilizată.

Pentru că materialele de referinţă (calibratori, etaloane, standarde) sunt extrem de omogene, se admite că distribuţia valorilor lor este de tip rectangular, asa încât curba de calibrare se poate situa oriunde în interval, nu neaparat la mijlocul intervalului. În această situaţie , deviaţia standard a valorilor atribuite se calculează după formula :

$$DS = \frac{a}{\sqrt{3}} \qquad \text{(B)}$$

O curbă de calibrare trasată poate fi validată şi utilizată pentru măsurătorile probelor de pacient numai după ce este verificată cu materiale de control ce au valori predeterminate. Verificarea corectitudinii sistemului de măsurare, care cuprinde echipament, reactivi, curba de calibrare, operator, se realizează prin testarea materialelor de control, de 2 sau 3 nivele de concentraţie. Acestea au valori cunoscute şi alertează specialistul de laborator atunci când apar probleme ce pot afecta utilitatea medicală a rezultatelor.

Rezultatele obţinute prin măsurarea materialelor de control sunt analizate după regulile Westgard , în funcţie de criteriile de acceptare/respingere stabilite de fiecare laborator. În fig. 2 sunt redate 2 situaţii întâlnite în analiza rezultatelor obţinute pe materialele de control. Se vede clar că probele de pacient şi materialele de control se măsoară faţă de acelaşi material de referinţă (calibrator), a cărui incertitudine de măsurare influenţează în mod direct rezultatul final.

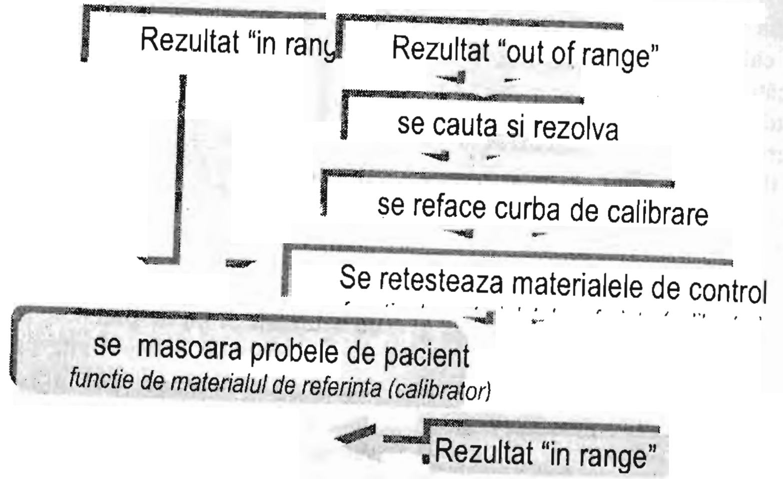

Rezultat "in rang
Rezultat "out of range"
se cauta si rezolva
se reface curba de calibrare
Se retesteaza materialele de control
se masoara probele de pacient
functie de materialul de referinta (calibrator)
Rezultat "in range"

Fig. 2. Analiza controlului intern de calitate

Testele din controlul intern, cu materiale de control sunt similare testelor de diagnostic pentru pacient. Aşa cum testele de diagnostic pentru pacient identifică problemele de sănătate ale pacientului, tot aşa testele din controlul intern identifică „problemele de sănătate" ale sistemului de măsurare. Depistarea rapidă şi tratamentul adecvat depind de identificarea corectă şi timpurie a „problemei de sănătate".

Materialul de referintă MR (etalon, standard, calibrator) este mărimea Xi de care depinde rezultatul final, în timp ce materialul de control este utilizat pentru verificarea corectitudinii măsurării dar nu influenţează în mod direct rezultatul măsurării.

4. Estimarea unei valori pentru toate mărimile de intrare.

Conform GUM rezultatul unei măsurări cantitative Y este o funcţie f(Xi) , unde Xi sunt toţi factorii de care depinde măsurătoarea (X1,X2,X3,...Xn). Trebuie identificate toate sursele de eroare de care depinde rezultatul . De ex :

X1 = factorii din faza de preexaminare ;
X2 = echipamentul utilizat ;
X3 = reactivii folosiţi ;
X4 = metoda utilizată ;
X5 = materialul de referinţă (calibratorul) ;
X6 = factorii din faza de postexaminare ;
....
Xn = alţi factori.

După ce s-au identificat toate marimile Xi, se poate constata că singurele mărimi cuantificabile ce pot fi convertite în deviaţii standard sunt : metoda utilizată si materialul de referinţă (calibratorul).

Estimarea valorii pentru metoda utilizată se face pe baza distribuţiei de probabilitate a valorilor obţinute prin n măsurări repetate, iar cea mai bună estimaţie este dată de valoarea medie a rezultatelor obţinute şi DS.

5. Evaluarea incertitudinii standard pentru fiecare mărime Xi

UM de tip A obţinută prin calcul statistic a n valori diferite determinate prin măsurări repetate ale unui analit printr-o metodă dată este deviaţia sandard (abaterea standard experimentală) calculată cu următoarea relaţie :

$$DS = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \qquad \text{(C)}$$

unde : X_i sunt mărimi de intrare ;

$\overline{X}$ - media valorilor de intrare.

Valoarea calibratorului este furnizată de către producător. Deşi este o valoare măsurată nu întotdeauna este însoţită de UM. În cazul în care producătorul precizează şi UM a valorii calibratorului, aceasta este o incertitudine de tip B care asigură acurateţea măsurătorilor .

6. Calcularea incertitudinii standard combinate.

Metoda analitică (GUM) de estimare a incertitudinii de măsurare este dată de relaţia :

$$UM_C = \pm\sqrt{U_A^2 + U_B^2 + \ldots + U_{altifactori}^2} \qquad (D)$$

unde :

UA= Umetoda (din controlul intern de calitate)

UB= Ucalibrator (din specificatiile producatorului)

Ualti factori = incertitudinea din certificatele de etalonare sau din alte specificaţii din literatură.

În aceste condiţii relaţia (D devine :

$$UM_C = \pm\sqrt{U_{metoda}^2 + U_{calibrator}^2 + \ldots + U_{altifactori}^2} \qquad (E)$$

În măsurătorile de rutină din laboratoarele medicale din ţara noastră lipsesc materialele de referinţă certificate (MRC), cu valori atribuite însoţite de incertitudine de măsurare. Există însă date care pot fi utilizate în estimarea UM :

- datele acumulate în procesul de validare a metodei ;
- datele din controlul intern de calitate ;
- datele din comparări interlaboratoare.

Indiferent de metoda aleasă pentru estimarea UM, incertitudinea de tip A este deviaţia standard (DS) din controlul intern de calitate, care furnizează informaţii despre precizia/imprecizia măsurătorilor (5).

În procesul de validare a metodei, laboratorul verifică dacă performanţele metodei se păstrează în condiţiile laboratorului respectiv. Acestea sunt : repetabilitatea, reproductibilitatea, precizia, acurateţea, incertitudinea de măsurare, etc. În laboratoarele noastre parametrul cel mai greu de verificat este acurateţea, exprimată ca Bias (deplasare). Bias-ul este diferenţa dintre media valorilor obţinute si o valoare de referinţă. Absenţa materialelor de control certificate, cu valori trasabile, face dificilă determinarea Bias-ului (6,7).

Laboratoarele care utilizeaza în controlul intern de calitate materiale de control de acurateţe si nu de precizie, a caror valori sunt atribuite printr-o altă metodă decât valorile de consens, pot utiliza valoarea ţintă a acestor materiale de control drept o valoare de referinţă faţă de care se poate calcula Bias-ul laboratorului.

Această dificultate oferă drept unică posibilitate de estimare a incertitudinii de măsurare, utilizarea datelor din controlul intern şi din schemele de intercomparare. În acest caz, UM de tip A este DS din controlul intern iar cea de tip B este incertitudinea Bias-ului de la intercomparări.

Bias-ul este diferenţa dintre valoarea obţinută de către laborator şi media de intercomparare. Toate valorile de Bias din mai multe raporte de intercomparare au o distribuţie statistică de tip rectangular, aşa încât deviaţia standard se calculează conform relaţiei (B) în forma următoare :

$$U_B = \frac{Bias_{\max im}}{\sqrt{3}} \qquad (F)$$

În aceste condiţii relaţia (D)devine :

$$UM_C = \sqrt{U_{metoda}^2 + U_{Bias}^2 + \ldots + U_{altifactori}^2} \qquad (G)$$

U_{metoda}= DS *(din controlul intern de calitate)*

U_{Bias}= DS $_{bias}$ *(din comparari interlaboratoare)*

$U_{alti\ factori}$ = *incertitudinea din certificatele de etalonare sau din alte specificaţii din literatură*

7. Calcularea incertitudinii standard extinse cu un factor de acoperire ales.

Incertitudinea extinsă este notată U şi se obţine prin multiplicarea incertitudinii standard compusă, cu un factor k =2, pentru un interval de încredere de 95%

UM extins = U = UMc · K (H)

Raportarea incertitudinii de măsurare.

Laboratoarele de analize medicale eliberează rezultatele însoţite de incertitudinea de măsurare doar la solicitarea beneficiarului (pacient, medic) şi atunci când aceasta are relevanţa clinică. Incertitudinea de măsurare se raportează sub următoarea formă :

Rezultat măsurătoare = Y ± U (I)

unde : Y = rezultatul măsurat

U = incertitudinea de măsurare extinsă

Laboratorul trebuie să prezinte la solicitarea beneficiarului suficiente informaţii despre modul de estimare a incertitudinii de măsurare (8).

CONCLUZII

1. Incertitudinea de măsurare sporeşte calitatea unui rezultat măsurat căruia îi oferă o mai mare credibilitate.
2. O estimare rezonabilă a UM acoperă precizia măsurătorilor (UA) şi acurateţea măsurătorilor (UB).
3. Sursele de incertitudine care nu pot fi cuantificate sunt ţinute sub control printr-un management adecvat.
4. Rigurozitatea în estimarea UM depinde de cerinţele beneficiarului (pacient, medic) :
   - relevanţă clinică
   - pragul de decizie terapeutică.
5. Estimarea UM elimină diferenţele rezultatelor dintre laboratoare, ceea ce înseamnă : economie de timp, costuri scăzute, eficienţă sporită.

BIBLIOGRAFIE

1. *** EA-4/16 EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing (GUM). *Clin Biochem Rev* 2004 ; 25 (4) : S1-S24.
2. *** SR ENV 13005. *Ghid pentru exprimarea incertitudinii de măsurare*. Euro Info Centre, 2004.
3. *** *Ghid pentru exprimarea incertitudinii de măsurare*,Cod DG-03-4. RENAR. Ed 3, Rev 0, 06.2005
4. National Pathology Accreditation Advisory Council. *Requirements for Estimation of Measurement Uncertainty*. Australia, 2007
5. Philippe M. Verifying the reportable range of an anlitical method in clinical chemistry. www.multiqc.com/ReportableRange.pdf
6. Ellişon SLR, Rosslein M, Williams A. *Eurachem/Citac Guide CG4 Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. 2nd ed. UK Department of Trade and Industry. National Measurement System Valid Analytical Measurement (VAM) Programme, 2001.
7. *** COFRAC. *Guide de evaluation des incertitudes de mesures des analises de biologie medicale* 2006, France.
8. *** EDMA-European Diagnostic Manufactures Association. Estimation of uncertainty of measurement in medical laboratories. 2006, www.edmaivd.be/fileadmin/upl_documents/Position_Papers/Estimation_ of_uncertainty

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

PARTICULARITĂŢI HISTOPATOLOGICE LA CAZURILE CU NEOPLAZII GENITO-MAMARE INCLUSE ÎNTR-O COHORTĂ DE STUDIU EPIDEMIOLOGIC

Mioara Matei[1,2], **Doina Azoicăi**[1,2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
2. Unitatea de Epidemiologie Clinică Iaşi

HISTOPATHOLOGICAL PARTICULARITIES IN GENITALS AND BREAST CANCERS CASES INCLUDED IN EPIDEMIOLOGICAL STUDY COHORT (Abstract). The correct management of genitals and breast cancers and the improving of the preventional and therapeutical successes ratio involve the knowledge of the histopathological features of these nosological entities which have different origins, different risk factors, different simptomatology and also different prognosis. Aim: The descriptive evaluation of the histopathological features of the genitals and breast cancers to women from North-Eastern region of Romania. **Material and method**: We have been included in the study 96 women (age range 23-77 years, mean 54,49) diagnosed with breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer and cervical cancer at the hospital admission, residency in the Obstetrics and Gynecology Clinics within 23 months. The following main parameters were assessed: histological types, stage at diagnosis, Pap test. After data collection, these have been codified and included in a MS Excel Database, in order to be processed with SPSS 16 and EpiInfo 3.5.1. (2008) Softwares. **Results**: The following cases' repartition on diagnostic types was observed: breast cancer (44 cases), cervical cancer (24 cases), endometrial cancer (16 cases) and ovarian cancer (12 cases). In our study, the most affected range of age was 40-69 years for breast cancer, 30-59 years for cervical cancer, over 60 years for endometrial cancer and 50-59 years for ovarian cancer. For the cervical neoplasia, 40% of analyzed cases were in incipient stages (*in situ* to IB stage lessions). More than 50% of breast cancer cases have been diagnosed in advances stages (IIB to IIIC stages). For the endometrium carcinoma, 45% of cases have been identified in incipient stages (*in situ* to IC). The ovarian neoplasia cases have been detected, most frequently, in advanced stages (III and IV). 25% of women which participated in our study had showed cervical changes. **Conclusion**: From a histopathological point of view, for cervical neoplasia, squamous carcinoma was the most frequent type (87%), for breast neoplasia - invasive ductal carcinoma (80%) and for ovary and endometrium malignant tumors - adenocarcinoma (69%, respectively 83%). **Key words**: CERVICAL CANCER, BREAST CANCER, OVARIAN CANCER, ENDOMETRIAL CANCER, HISTOPATHOLOGY

Prin numărul mare de cazuri, dar şi prin mortalitatea produsă de acestea, neoplaziile genito-mamare ocupă un loc important în patologia femeii. Pentru managementul corect al cazurilor cu neoplazii genito-mamare şi pentru o rată crescută a reuşitelor preventionale şi terapeutice se impune cunoaşterea aspectelor histopatologice ale acestor entităţi nosologice cu origini diferite, factori de risc diferiţi, simptomatologie diferită, răspuns diferit la terapie şi, deci, cu prognostic diferit.

Scopul studiului este de a evalua descriptiv aspectele histopatologice ale neoplaziilor genito-mamare la femeile din regiunea de Nord-Est a României.

Obiectivele propuse sunt următoarele: caracterizarea statistică a lotului; stabilirea frecvenţei tipurilor histopatologice de neoplazii genito-mamare la femeile incluse în studiu; stabilirea factorilor de risc pentru tipurile histopatologice identificate; evaluarea lotului din punct de vedere al stadializării neoplaziilor genito-mamare; studierea unor corelaţii între anumiţi factori de risc şi un anumit tip histopatologic pentru lotul analizat.

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Criterii de includere

Au fost incluse în studiu persoanele de sex feminin, diagnosticate la internare cu neoplazii mamare, ovariene, endometriale sau de col uterin, spitalizate în Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă" Iaşi (Clinicile I, II, şi IV de ginecologie) şi Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie „Elena Doamna" Iaşi (Clinica a III-a de ginecologie) în perioada decembrie 2006-octombrie 2008.

2. Chestionarul. Medici special instruiţi au recrutat subiecţii pentru includerea în studiu şi au aplicat chestionarele la un număr de 119 persoane. Pentru fiecare dintre persoanele care au acceptat să participe la studiu s-a completat un chestionar special conceput pentru evaluarea factorilor de risc în neoplaziile genito-mamare. La finalul chestionarului am precizat rezultatele examenului citodiagnostic Papanicolau (cu variantele ASCUS, LGSIL, HGSIL, AGUS) şi cele ale examenului anatomo-patologic, cu ajutorul cărora am stabilit tipul histologic şi stadiul.

3. Analiza datelor. După culegerea datelor, acestea au fost codificate şi introduse într-o bază de date realizată în Excel, pentru a putea fi prelucrate cu ajutorul programelor SPSS 16 şi EpiInfo 3.5.1. (2008). S-au utilizat statistici descriptive, chi^2, t-student, ANOVA, corelaţii şi regresii, calculate la un prag de semnificaţie de 5%.

4. Factorii de eroare

Erorile întâlnite în studiul nostru sunt erori sistematice legate de culegerea informaţiilor. Se datorează faptului că datele au fost adunate de mai mulţi medici, iar rezultatele anatomo-patologice interpretate de 2 medici diferiţi. Prin instruirea corectă a persoanelor care aplică fişa, precum şi prin validarea chestionarului aşteptăm ca aceste mici diferenţe să fie estompate pe viitor. O altă categorie de erori poate să apară din mărimea insuficientă a lotului, dar pentru eşantionul calculat acestea vor fi anulate.

REZULTATE

Din cele 119 cazuri intervievate, 23 au fost excluse din studiu din următoarele motive: 12 au fost tumori benigne (conform examenului anatomo-patologic), la 8 nu am avut rezultatul examenului anatomo-patologic şi 3 persoană a refuzat participarea la studiu. Ca urmare, 96 de cazuri au fost eligibile pentru studiu (adică la sfârşitul studiului s-au regăsit 80% dintre subiecţi). Acestea (cu vârste între 23 şi 77 de ani, media = 54,49 ani) au fost internate în Clinicile Universitare I, II, III şi IV de Ginecologie din Iaşi cu neoplazii genito-mamare (fig. 1).

În figura 2 este prezentată repartiţia cazurilor pe tipuri de diagnostic (cancerul de sân este liderul cu 44 de cazuri, urmat de cancerul de col uterin cu 24 de cazuri, iar pe ultimul loc, cancerul ovarian cu 12 cazuri, $p = 0, 0022x10^{-4}$).

Mai mult de jumătate din femeile incluse în studiu au fost din mediul urban (p=0,02).

Întrucât Spitalele Clinice de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă" şi „Elena Doamna" Iaşi sunt instituţii medicale universitare, dotate atât cu aparatură performantă, cât şi cu personal calificat, ele deservesc întreaga

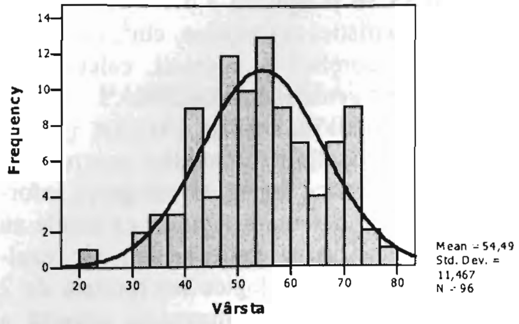


Fig. 1. Histograma vârstelor

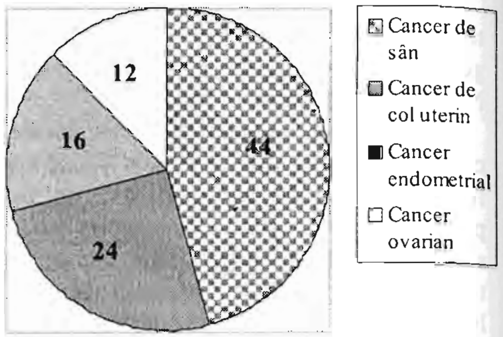


Fig. 2. Distribuţia cazurilor după diagnostic

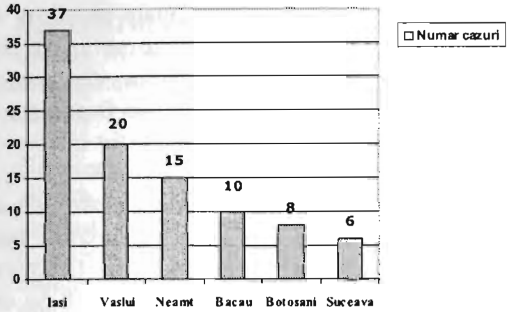


Fig. 3. Repartiţia cazurilor pe judeţe (Regiunea de Nord-Est a României)

Regiune de Nord-Est a României pentru patologia ginecologică. Distribuţia cazurilor pe judeţe este prezentată în figura 3, unde se observă predominenţa femeilor din judeţul Iaşi comparativ cu celelalte judeţe din regiune ($p = 0,0014962$).

Tipurile histologice identificate la cazurile cu neoplazii mamare şi de endometru sunt prezentate în figurile 4 şi 5.

Pentru cancerele de col uterin, 87% din cazuri sunt carcinoame scuamoase şi 13% adenocarcinoame ($p = 0,009 \times 10^{-4}$).

Figura 4 prezintă distribuţia tipurilor histologice printre cazurile cu neoplazie mamară: 81% carcinom ductal invaziv, 7% carcinom mixt şi câte 2% carcinom coloid, carcinom lobular invaziv, carcinom medular, tumoră Phyllodes, carcinom scuamos şi tip histologic neprecizat ($p < 0,01 \times 10^{-5}$).

În figura 5 sunt ilustrate tipurile histologice de cancer endometrial la cazurile studiate: 69% adenocarcinom, 13% carcinosarcom şi câte 6% carcinom scuamos, endometrioid şi coloid ($p = 0,00489 \times 10^{-3}$).

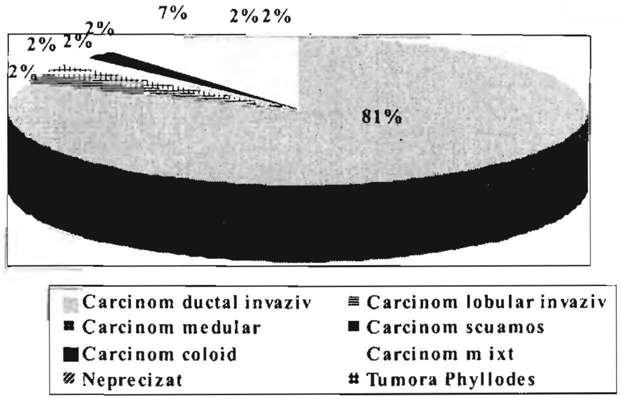
Pentru cancerul ovarian, 83% sunt adenocarcinoame şi 17% carcinoame mixte ($p = 0,0042667$).

Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă este prezentată în figura 6, iar în figurile 7, 8, 9, 10 este redată distribuţia pe stadii a neoplaziilor incluse în studiu.

În tabelele I, II, III şi IV este prezentată distribuţia diferitelor tipuri de neoplazii genito-mamare pe tipuri histologice şi pe grupe de vârstă.

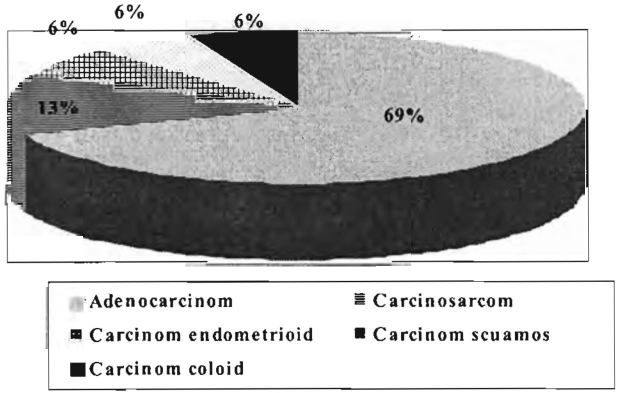
Din cele 96 de cazuri, 42 nu au fost testate, 29 nu au avut rezultatul, 10 au prezentat leziuni de tip ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance), 7 au prezentat leziuni de tip HGSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion), 4 de tip carcinom, 3 de tip LGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) şi 1 de tip AGCUS (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) ($p < 0,05 \times 10^{-5}$).

Pentru persoanele cu cancer de col uterin examenul citodiagnostic a pus în evidenţă leziuni cu grad ridicat de risc (HGSIL) şi carcinom scuamos, precum şi prezenţa infecţiei cu HPV (*Human Papilloma Virus*), care constituie un important factor de risc pentru acest tip de neoplazie. Precizăm că prezenţa infecţiei cu HPV a fost evaluată numai prin citologia Papanicolau şi pentru certitudine ar trebui confirmare prin examen virologic sau serotipare HPV.



▨ Carcinom ductal invaziv	≡ Carcinom lobular invaziv
▪ Carcinom medular	■ Carcinom scuamos
■ Carcinom coloid	Carcinom mixt
▨ Neprecizat	⌗ Tumora Phyllodes

Fig. 4. Tipurile histologice pentru cancerul de sân



▨ Adenocarcinom	≡ Carcinosarcom
▦ Carcinom endometrioid	■ Carcinom scuamos
■ Carcinom coloid	

Fig. 5. Tipurile histologice pentru cancerul de endometru

23 din cele 24 de cazuri cu neoplazie de col uterin au efectuat test Papanicolau, la 8 (33,33%) dintre acestea nu am avut rezultatul examenului, 6 (25%) au prezentat leziuni de tip ASCUS, 4 (16,67%) - leziuni de tip carcinom, 3 (12,5%) - de tip HGSIL şi câte un caz (4,17%) - leziuni de tip LGSIL şi AGCUS ($p = 0,034$).

DISCUŢII

În studiul nostru primul loc este ocupat de cancerul de sân, în acord cu literatura de specialitate şi cu situaţia la nivel mondial (1,2). În ceea ce priveşte cancerul de col uterin, România se situează pe primul loc în Europa ca incidenţă şi mortalitate. În ţările dezvoltate, mortalitatea datorată acestei patologii a înregistrat un declin ca urmare a unor programe de screening bine organizate şi susţinute, asociate cu vaccinarea. Rezultatele studiului nostru plasează neoplazia cervicală pe locul al doilea între neoplaziile genito-mamare.

Cancerul endometrial, mai frecvent în postmenopauză, ocupă poziţia a III-a ca frecvenţă. Neoplazia ovariană, deşi ocupă ultimul loc ca frecvenţă între neoplaziile genito-mamare, constituie principala cauză de deces. „The sillent killer", cum mai este denumită din cauza simptomatologiei nespecifice care contribuie la diagnosticarea tardivă, într-un stadiu avansat, ocupă locul IV în prezenta cercetare.

Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă arată faptul că, pentru cancerul de col ute-

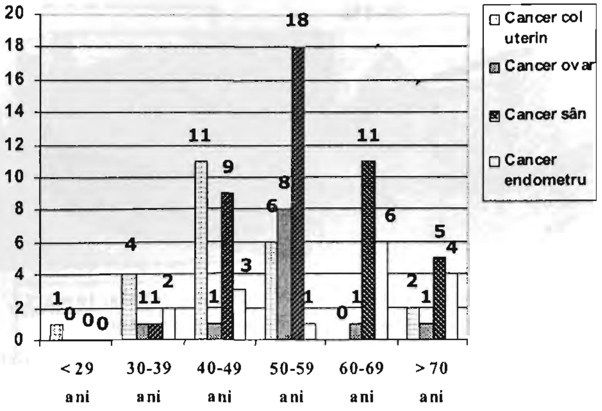


Fig. 6. Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă

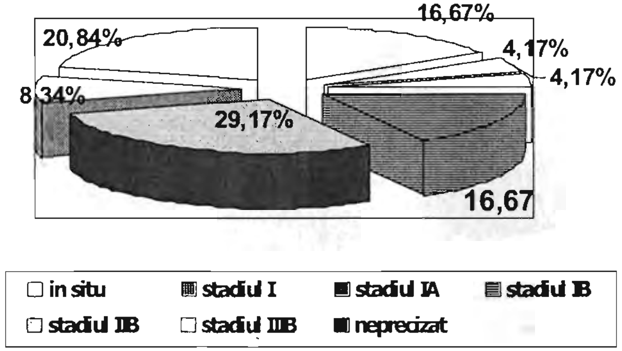


Fig. 7. Distribuţia pe stadii a cazurilor cu neoplazii de col uterin

rin, cea mai afectată grupă de vârstă a fost 30-59 de ani (89%). Se observă că acest tip de tumori maligne predomină la femeile aflate în perioada fertilă a vieţii. Pentru neoplazia mamară cele mai multe cazuri s-au înregistrat la grupa de vârstă 40-69 de ani (86%).

În prezentul studiu, cancerul ovarian a fost mai frecvent la grupa de vârstă 50-59 de ani. În literatură, tumorile maligne ovariene sunt cel mai adesea diagnosticate la femei între 50-69 ani şi, mai frecvent, 60-69 ani. Pentru localizarea endometrială, femeile peste 60 de ani au fost cel mai afectate, situaţie similară literaturii de specialitate (2,3,4,5).

În cazul neoplaziei cervicale, 87% din cazuri au fost carcinoame scuamoase (80--90% în literatură). Pentru cancerul endometrial, adenocarcinoamele sunt cele mai frecvente (69%) în studiul nostru comparativ cu 70-80%, în alte studii (Mounsey, Burke, Pricop, Bănceanu). Carcinosarcomul, 5% din neoplaziile endometriale - în literatură şi 13% în studiul prezentat de noi, are o evoluţie severă, fiind foarte agresiv.

Neoplasmele ovariene, în majoritate tumori epiteliale (90% după 4,9,10,11), mai exact adenocarcinoame, au afectat 83% din cazurile incluse în actuala cercetare.

Cei mai mulţi subiecţi incluşi în studiu provin din mediul urban (60%), probabil şi datorită accesului mai facil la serviciile de asistenţă medicală.

Vârsta mai frecvent afectată de tipul histologic carcinom ductal invaziv a fost decada a 5-a de viaţă a femeii (15 din cele 35 de cazuri, adică aproximativ 43%), urmată de a 6-a decadă (10 din 35, adică 29% din cazuri).Procente similare sunt citate şi în literatura de specialitate (9,12,13,14). Carcinomul medular apare, de obicei, la vârste tinere (40-60% înainte de 50 de ani) (9, 14), în studiul nostru, însă, am înregistrat un singur caz şi acesta peste 70 de ani.

Carcinomul scuamos de col uterin a fost tipul histopatologic cel mai frecvent întâlnit la cazurile studiate, iar vârsta cea mai afectată a fost 40-49 de ani (11 cazuri din 21 - peste 50%), urmată de 30-39 de ani (4 din 21 cazuri - 20%) (4,8,15,16,17,18,19,20).

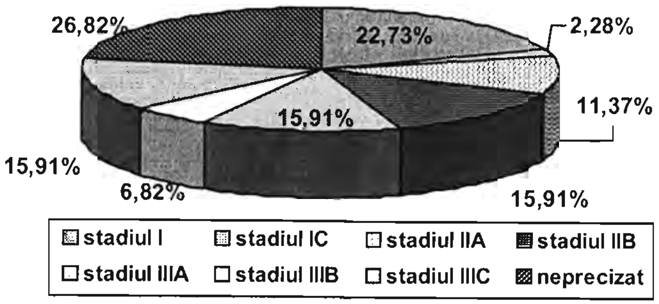


Fig. 8. Distribuţia pe stadii a cazurilor cu neoplazii mamare

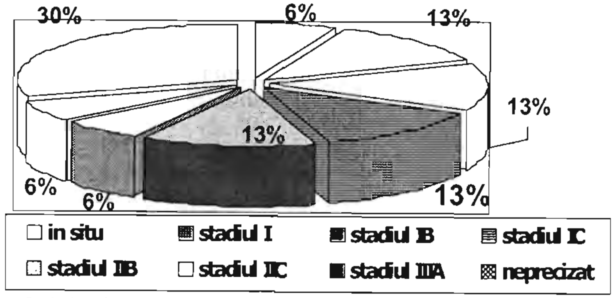


Fig. 9. Distribuţia pe stadii a cazurilor cu neoplazii de endometru

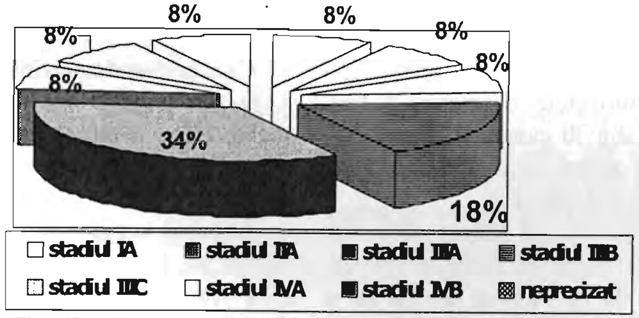


Fig. 10. Distribuţia pe stadii a cazurilor cu neoplazii ovariene

Adenocarcinomul cervical (3 cazuri din 24 - 12,5%) a fost semnalat la grupa de vârstă 50-59 de ani. Procentele sunt în acord cu cele menţionate de National Cancer Institue (16), Pricop (4), Crum et al. (17), Benda (16), Hatch et al. (18) Kudo (19), Platz et al. (15), Yeh (20), DiSaia (21).

Adenocarcinomul endometrial a fost diagnosticat mai frecvent la femeile peste 60 de ani (73% din cazuri). Rezultate similare au raportat Westhoff, Clement şi Anderson (22, 23,24).

TABELUL I

Distribuţia tipurilor histologice pe grupe de vârstă, pentru cancerul de col uterin

Grupele de vârstă (în ani)	Carcinom scuamos		Adenocarcinom	
	Nr.	%	Nr.	%
< 29	1	4,17	-	-
30 – 39	4	16,67	-	-
40 – 49	11	45,83	-	-
50 – 59	3	12,50	3	12,50
60 – 69	-	-	-	-
> 70	2	8,33	-	-
TOTAL	**21**	**87,5**	**3**	**12,50**

TABELUL II

Distribuţia tipurilor histologice pe grupe de vârstă, pentru cancerul mamar

Grupa de vârstă (ani)	Carcinom scuamos		Carcinom ductal invaziv		Carcinom coloid		Carcinom lobular invaziv		Carcinom medular		Carcinom mixt		Tumoră Phyllodes	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
< 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 – 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,27
40 – 49	1	2,27	7	15,91	-	-	1	2,27	-	-	-	-	-	-
50 – 59	-	-	15	34,09	-	-	-	-	-	-	2	4,55	-	-
60 – 69	-	-	10	22,73	-	-	-	-	-	-	1	2,27	-	-
> 70	-	-	3	6,82	1	2,27	-	-	1	2,27	-	-	-	-
TOTAL	**1**	2,27	**35**	79,55	**1**	2,27	**1**	2,27	**1**	2,77	**3**	6,82	**1**	2,27

Cea mai afectată grupă de vârstă, de către adenocarcinoamele ovariene, a fost 50-59 de ani (7 din 10 cazuri - 70%). Rezultatele sunt în acord cu datele raportate în literatură (2,3,4,25,26,27).

Pentru cancerul de col uterin 40% din cazuri au fost depistate în stadii incipiente (de la carcinom *in situ* până la stadiul IB - invazie stromală şi leziune vizibilă de 4 cm), iar alte 40% în stadiile IIB (Invazia parametrelor) până la IIIB (extindere la peretele pelvin şi hidronefroză).

Neoplaziile mamare au fost diagnosticate la peste 50% din cazuri în stadii avansate - IIB (tumoră de 2-5 cm şi 1-3 ganglioni axilari) până la IIIC (orice tumoră şi prezenţa celulelor tumorale în peste 10 ganglioni). Rezultate, deloc încurajatoare, ce sugerează necesitatea acută a unor programe prevenţionale şi de depistare precoce bine organizate şi corect implementate.

Cancerul endometrial a fost semnalat, la 45% din femeile studiate, în stadii incipiente (IC - tumoră care depăşeşte endometrul şi invadează miometrul în proporţie de peste 50%).

În cazul neoplaziilor ovariene, 80% din cazuri au fost depistate în stadii tardive: IIIA (extindere pelvină şi metastaze peritoneale microscopice în afara pelvisului) până la IVB (metastaze la distanţă mai mari de 2 cm), confirmând titulatura de „ucigaş tăcut". Simptomatologia nespecifică şi tardivă (durere abdominală/pelvină, senzaţie de plenitudine gastrică, dispepsie, simptome urinare) duce la tergiversarea diagnosticului, depistarea în stadii depăşite terapeutic şi cu un prognostic nefavorabil.

Este necesară derularea unor studii ulterioare, pe un eşantion mai bine reprezentat, pentru evidenţierea particularităţilor fiecărui tip histopatologic în ceea ce priveşte factorii de risc, aspectele clinice, diagnosticul, terapia şi prognosticul.

TABELUL III

Distribuţia tipurilor histologice pe grupe de vârstă, pentru cancerul de endometru

Grupa de vârstă (ani)	Carcinom scuamos		Carcinom ductal invaziv		Carcinom coloid		Carcinom lobular invaziv		Carcinom medular		Carcinom mixt		Tumoră Phyllodes	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
< 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 – 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,27
40 – 49	1	2,27	7	15,91	-	-	1	2,27	-	-	-	-	-	-
50 – 59	-	-	15	34,09	-	-	-	-	-	-	2	4,55	-	-
60 – 69	-	-	10	22,73	-	-	-	-	-	-	1	2,27	-	-
> 70	-	-	3	6,82	1	2,27	-	-	1	2,27	-	-	-	-
TOTAL	**1**	2,27	**35**	79,55	**1**	2,27	**1**	2,27	**1**	2,77	**3**	6,82	**1**	2,27

TABELUL IV

Distribuţia tipurilor histologice pe grupe de vârstă, pentru cancerul ovarian

Grupa de vârstă (ani)	Carcinom scuamos		Carcinom coloid		Adenocarcinom		Carcinosarcom		Carcinom endometrioid	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
< 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 – 39	-	-	-	-	2	12,50	-	-	-	-
40 – 49	1	6,25	-	-	1	6,25	-	-	1	6,25
50 – 59	-	-	-	-	-	-	1	6,25	-	-
60 – 69	-	-	1	6,25	4	25	1	6,25	-	-
> 70	-	-	-	-	4	25	-	-	-	-
TOTAL	**1**	**6,25**	**1**	**6,25**	**11**	**68,75**	**2**	**12,50**	**1**	**6,25**

CONCLUZII

Cancerul de sân (49%) şi cel de col uterin (29%) sunt cele mai frecvente neoplazii genitale la femeile din lotul studiat, fiind urmate, în ordine, de cel endometrial (14%) şi ovarian (8%).

Din punct de vedere histologic pentru cancerul de col uterin cel mai frecvent este carcinomul scuamos (87%), pentru neoplazia mamară - carcinomul ductal invaziv (80%), iar pentru tumorile maligne ale ovarului şi cele endometriale cele mai multe sunt adenocarcinoame (69%, respectiv 83%).

Pentru lotul studiat: cancerul de col uterin a afectat, cel mai frecvent, grupa de vârstă 30-59 de ani, cel mamar, grupa de vârstă 40-69 de ani, cel endometrial, femeile de peste 60 de ani, iar cel ovarian, grupa de vârstă 50-59 de ani.

Pentru neoplazia cervicală, 40% din cazuri se aflau în stadii incipiente (mergând de la leziuni *in situ*, la cele de stadiul IB). Peste 50% din cazurile cu neoplasm de sân au fost diagnosticate în stadii avansate de boală (stadiul IIB - până la stadiul IIIC). Pentru carcinomul endometrial, 45% din cazuri au fost diagnosticate în stadii incipiente (*in situ* - până la stadiul IC). Cazurile cu neoplasm ovarian au fost depistate, cel mai frecvent, în stadii avansate, tardive (stadiile III şi IV).

La aproximativ 25% din lotul studiat s-a pus în evidenţă prezenţa modificărilor colului uterin (ca urmare a infecţiei cu HPV).

BIBLIOGRAFIE

1. Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase No. 5*, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004 (http : //www-dep.iarc.fr)
2. Booth M, Beral V. The epidemiology of ovarian cancer. In : Hudson CN editor. *Ovarian Cancer*. Oxford : Oxford University Press, 1985, 22-44.
3. Berek JS, Fu YS, Hacker N.F. Ovarian cancer. In : Berek JS, Adashi EY, Hillard PA editors. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996, 1155-1229.
4. Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi ; Ed. Polirom, 2000.
5. Talerman A. Ovarian pathology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992 ; 4 : 608-615.
6. Mounsey AL. Postmenopausal bleeding. Evaluation and management. *Clin Fam Pract* 2002 ; 4 (1) : 173-192.
7. Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A et al. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1996 ; 23 : 411-456.
8. Bănceanu G, Nicolau A. Cancerul de col uterin. In : Angelescu N, Dragomirescu C, Popescu I editors. *Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidenţiat*. vol II. Bucureşti : Ed. Celsius, 1997, 447-456.
9. Pricop M, Pricop Z. *Glanda mamară*. Iaşi : Ed. Ankarom, 1995, 235-247.
10. Mant JWF, Vessey MP. Ovarian and endometrial cancers. In : Doll R, Fraumeni JF jr., Muir CS editors. *Trends in Cancer Incidence and Mortality*. Cold Spring : Harbor Laboratory Press, 1994, 287-307.
11. Weiss NS, Cook LS, Farow DC, Rosenblatt KA. Ovarian cancer. In : Schottenfeld D, Fraumeni JF jr editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 1996, 1040-1057.
12. Sakamoto G. Infiltrating carcinoma : major histological types. In : Page DL, Anderson TJ editors. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Churchill Livingstone, 1987.
13. Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH. *Hystologic Typing of Breast Tumours*. 2nd ed. World Health Organisation, Geneva, 1981.
14. Rosen PP. The pathology of invasive breast carcinoma. In : Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW editors. *Breast Diseases*. 2nd ed. J.B. Lippincott Co, 1991.
15. Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995 ; 75 : 270-294.
16. Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 3-11.
17. Crum CP, Nuovo G. The cervix. In : Sternberg SS editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. New York : Raven Press, 1989, 1570-1575.
18. Hatch KD, Fu YS. Cervical and vaginal cancer. In : Berek JS, Adashi EY, Hillard PA editors. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
19. Kudo R. Cervical adenocarcinoma. In : Sasano N editor. *Current Topics in Pathology*. vol 85. Berlin : Springer-Verlag, 1992.
20. Yeh I-T, Livolsi VA, Noumoff JS. Endocervical carcinoma. *Pathol Res Pract* 1991 ; 187 : 129-144.
21. DiSaia PhJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 5th ed. CV Mosby Comp, 1997.
22. Westhoff C, Heller D, Drosinos S et al. Risk factors for hyperplasia-associated and atrophy-associated endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 506-508.
23. Clement PB. Pathology of the uterine corpus. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 776-791.
24. Anderson MC, Robboy SJ. Aetiology and histopathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Curr Obstet Gynaecol* 1997 ; 7 : 2-7.
25. Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1987 ; 111 : 794-795.
26. Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN. *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1992.
27. Shaw PA, Mc Laughlin JR, Zweemer RP et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002 ; 21 : 407-411.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE PENTRU EVALUAREA PREVALENŢEI FACTORILOR DE RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ, PE UN LOT DE 1219 PACIENŢI DIN MUNICIPIUL BACĂU

Maria Emilia Oancă[1], Alina Manole[2], G. Oancă[1], Carmen Vasilica Bîclea[1], Mioara Matei[2], A. Ivan[2]
1. Cabinet Individual de Medicină de familie Bacău
2. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH TO ASSESS THE PREVALENCE OF RISK FACTORS IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, ON A SAMPLE OF 1219 PATIENTS FROM BACAU COUNTY (Abstract). **Material and methods**: Clinical epidemiological study, carried out during 2006-2008, on a sample of 1219 patients in preventional therapeutic follow-up in three family physician (PF) offices ; 49.3% males and 50.6% females, 80.3% from urban and 19.6% from rural, included in 6 occupational categories. **Results**: The prevalence of familial antecedent at cardiovascular risk was, for those three FP offices : arterial hypertension (AHT) - 66.9% (A) ; 52.0% (B), and 64.8% (C) ; chronic ischemic cardiopathy (CIC) - 71.5% (A) ; 70.9% (B), and 67.9% (C) ; myocardial infarction (MI) - 20.8% (A) ; 24.4% (B), and 25.7% (C) ; diabetes mellitus (DM)- 24.1% (A) ; 36.2% (B), and 38.6% (C) ; obesity - 55.5% (A) ; 67.8% (B), and 65.7% (C) ; dyslipidemia - 66.6% (A) ; 59.9% (B), and 64.1% (C). Personal pathological antecedents, for all the FP offices, the prevalence values were : dyslipidemia - 84.4 ; AHT - 80.7 ; CIC - 63.1 ; obesity - 53.4 ; MI - 30.6 ; DM - 31.2 ; rhythm troubles - 17.4 ; cardiac failure - 7.9 ; stroke - 7.6 %. **Key words**: ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, RISK FACTORS, PREVALENCE, EPIDEMIOLOGY, PREVENTION

Cercetările epidemiologice, cu largă cuprindere, au evidenţiat că în producerea hipertensiunii arteriale esenţiale (HTAE) şi a altor boli cardiovasculare (BCV) intervin factorii *majori*, alături de un număr mare de *alţi factori*, între care : diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, obiceiurile nutriţionale, hipercolesterolemia, alcoolismul, tabagismul, duritatea apei, factori psiho-sociali (nivelul educaţional, stresul, tipul comportamental A) şi factori fiziologici (vârsta, sexul, structurile demografice). HTAE se asociază cu aceşti factori care o pot induce, pentru ca apoi, aceasta, la rândul ei, să se constituie în *FR major* pentru celelalte BCV.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul clinico-epidemiologic a inclus, pentru perioada 2006-2008, un lot de 1219 pacienţi aflaţi în supraveghere preventional-terapeutică, în trei cabinete ale medicului de familie (A, B şi C) ; 602 (49,3%) bărbaţi şi 617 (50,6%) femei ; 979 (80,3%) din urban şi 240 (19,6%) din rural, cuprinşi în şase categorii ocupaţionale : industrie (468 - 38,3%), agricultură (117 - 9,5%), pensionari (69 - 5,6%) şi alte categorii (47 - 3,8%).

Cumularea informaţiilor s-a realizat pe baza fişei de anchetă epidemiologică după modelul Catedrei de epidemiologie a UMF

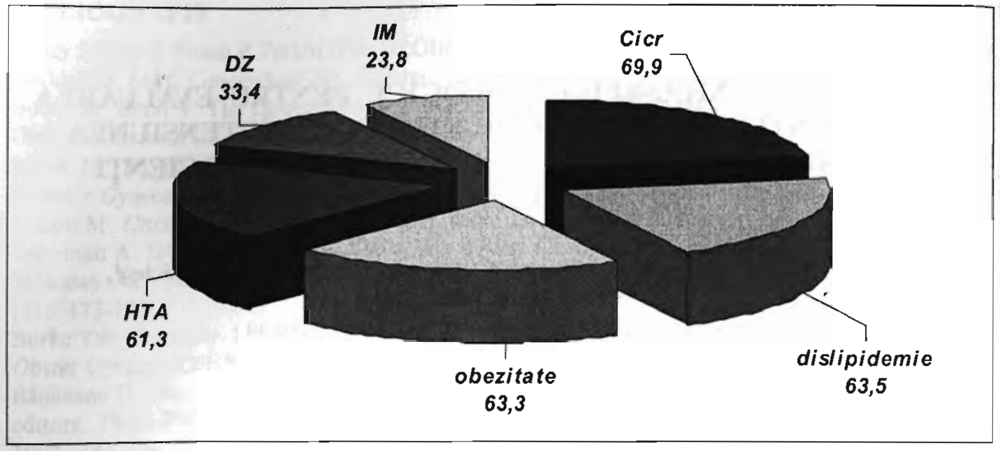


Fig. 1. Prevalenţa antecedentelor eredocolaterale pe un lot de 1219 pacienţi asistaţi prevenţional în trei cabinete ale medicului de familie

„Gr.T. Popa" Iaşi (1), cel din „Studiul Urziceni" (2), cu prelucrare statistico-matematică în sistem EPI/INFO.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. *Prevalenţa antecedentelor eredocolaterale, cu risc cardiovascular.* În lotul de 1219 pacienţi aflaţi în supravegherea prevenţională, în trei (A, B, C) cabinete ale medicului de familie (MF), au avut valori de prevalenţă : *hipertensiunea arterială* (HTA) - 66,9% (A) ; 52,0% (B) şi 64,8% (C) ; *cardiopatia ischemică cronică* (CIcr) - 71,5% (A) ; 70,9% (B) şi 67,9% (C) ; *infarctul de miocard* (IM) - 20,8% (A) ; 24,4% (B) şi 25,7% (C) ; *diabetul zaharat* (DZ) - 24,1% (A) ; 36,2% (B) şi 38,6% (C) ; *obezitatea* - 55,5% (A) ; 67,8% (B) şi 65,7% (C) ; *dislipidemia* - 66,6% (A) ; 59,9% (B) şi 64,1% (C) (fig. 1).

Se observă diferenţe nesemnificative între valorile de prevalenţă a celor şase categorii de antecedente eredocolaterale cu risc cardiovascular, evaluate în trei cabinete ale MF (p>0,05). Programul de asistenţă prevenţional-terapeutică, realizat de MF în cooperare cu alţi specialişti are elemente comune, indiferent de cabinetul în cauză, dar necesită asigurarea complianţei pe termen lung din partea pacienţilor incluşi în managementul MF. Date similare le-am întâlnit şi în studiile publicate de numeroşi cercetători din ţară şi străinătate (1,2,3,4,5).

2. *Prevalenţa antecedentelor patologice personale.* În mod similar, cele trei cabinete ale MF au asistat pacienţi în ale căror antecedente au fost evidenţiate prezenţa cumulativă, în ordinea valorilor de prevalenţă, a : *dislipidemiilor* (84,4%), *HTA* (80,7%), *CIcr* (63,1%), *obezităţii* (53,4%), *IM* (30,6%), *DZ* (31,2%), *tulburărilor de ritm* (17,4%), *insuficienţei cardiace* (7,9%), AVC (7,6%) (fig. 2).

Programele educaţionale, pentru o prevenţie selectivă, au determinat o bună complianţă a pacienţilor aflaţi în asistenţa MF, pentru promovarea unui stil de viaţă sanogen (renunţarea la fumat, la consumul excesiv de alcool, de sare alimentară, la ingestia de produse hiperglucidice şi hipercalorice şi includerea în viaţa cotidiană a unor activităţi fizice, individualizate în raport cu parametrii fiziologici, demografici şi patologici).

Pe durata celor 3 ani de asistenţă prin program, nu s-au semnalat agravări ale evoluţiei stărilor patologice, iar terapia de întreţinere a avut o complianţă semnificativă. Observaţiile noastre sunt susţinute şi de cele semnalate de alţi autori (6,7,8).

3. *Evaluarea prevalenţei a 7 factori de risc cardiovascular.* Lotul de 1219 pacienţi, asistaţi prevenţional, a fost evaluat în ceea ce priveşte starea de purtător a 7 factori de

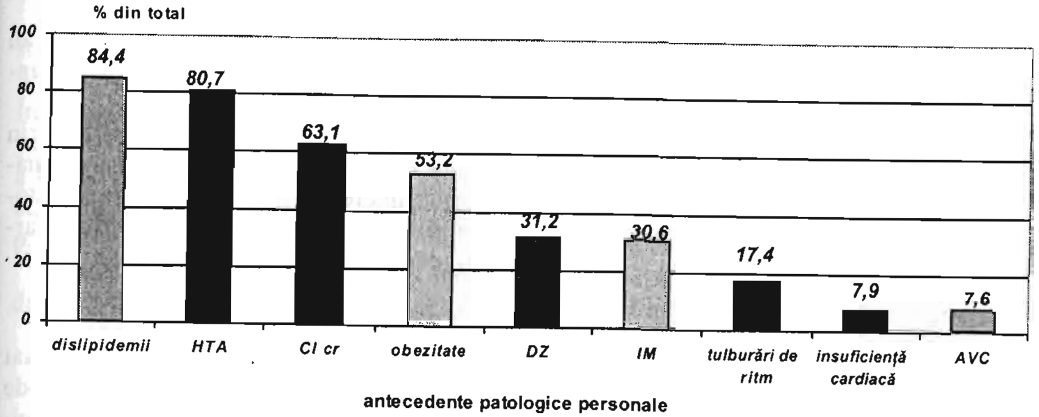


Fig. 2. Prevalenţa antecedentelor patologice personale ca factori de risc cardiovasculari, evaluată în trei cabinete ale medicului de familie, pentru 1219 pacienţi

TABELUL I

Evaluarea prevalenţei a 7 factori de risc cardiovascular, pe un lot de 1219 pacienţi aflaţi în supravegherea prevenţională a trei cabinete (A, B, C) ale medicului de familie, din Municipiul Bacău, în perioada 2006-2008

Nr. crt.	Factori de risc cardiovascular		Total cazuri: 1219					
			Cabinetele medicului de familie:					
			A: n=369		B: n=392		C: n=458	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1.	Fumători	1. activi	113	30,6	132	33,7	188	41,0
		2. pasivi	150	40,7	124	31,6	131	28,6
2.	Consumatori de alcool	1. rezonabil	162	43,9	153	39,0	155	33,8
		2. moderat	84	22,7	68	17,3	101	22,0
		3. crescut	45	12,1	42	10,7	46	10,1
3.	Consum de sare alimentară	1. Nu adaugă	133	36,1	140	35,7	172	37,5
		2. Adaugă după gust	150	40,6	168	42,8	159	34,7
		3. Adaugă fără să guste	86	23,3	83	21,1	124	27,0
4.	Preferinţe nutriţionale	1. Echilibrate	180	48,7	175	44,6	201	39,6
		2. Hiperglucidice	137	37,1	155	39,5	213	43,5
		3. Hipercalorice	187	50,6	205	52,2	281	61,2
5.	Activitate fizică	1. Absentă	242	65,5	272	69,3	316	67,3
		2. Uşoară	73	19,7	85	21,6	86	19,8
		3. Moderată	23	6,2	21	5,3	30	6,5
		4. Susţinută	22	5,9	14	3,5	26	5,6
6.	Parametri staturo-ponderali	1. IMC < 25 kg/mp	65	17,6	90	22,9	78	17,0
		2. IMC = 25-30 kg/mp	151	40,9	127	32,3	160	34,9
		3. IMC>30 kg/mp	153	41,4	175	44,6	220	48,0
7.	Stres	1. Ocupaţional	100	27,1	105	26,7	128	28,4
		2. Familial	79	21,4	102	26,1	111	24,7

risc cardiovascular. Repartiţia pacienţilor pe cele trei cabinete (A, B, C) ale MF nu a prezentat diferenţe numerice semnificative (A - 369; B - 392; C - 458) (p>0,05). Pentru fiecare din FR evaluaţi, au fost evidenţiate unele particularităţi, pentru a marca, mai evident, implicarea lor în inducerea HTAE şi a altor BCV (tab. I).

Programele prevenţional-terapeutice, la nivelul celor trei cabinete ale MF, au inclus măsuri de reducere a impactului nesanogen, atât prin modificări ale stilului de viaţă, cât şi prin intervenţiile farmacologice pentru o prevenţie secundară şi chiar terţiară, cu caracter selectiv.

4. *Distribuţia pe grupuri de vârstă a 1219 pacienţi luaţi în studiu, pentru a evidenţia riscul cardiovascular al fumatului de tutun.* În cele trei grupuri de pacienţi asistaţi în cabinetele A, B şi C ale MF, prevalenţa cumulativă a fumătorilor activi şi pasivi a înregistrat valori de: 71,3% (A), 65,3% (B) şi 69,6% (C). În fiecare din cele trei categorii, valorile de prevalenţă a fumătorilor activi au fost aproximativ de 50%, pentru ca, pe întregul lot de 1219 pacienţi, aceştia să înregistreze diferenţe nesemnificative: 35,5% faţă de 32,2% cei pasivi (p>0,05).

Monitorizarea factorului de risc „fumat" necesită a avea caracter de prevenţie primară, cu adresabilitate pentru întreaga populaţie, cu direcţionare selectivă spre grupurile de vârstă < 15 - < 20 ani (7, 9, 10).

5. *Distribuţia pe grupuri de vârstă a pacienţilor în raport cu consumul de alcool, sare alimentară, preferinţele nutriţionale, activitatea fizică şi stresul.* Evaluând rezultatele anchetei clinico-epidemiologice, a loturilor de pacienţi asistaţi în cele 3 cabinete ale medicului de familie (A, B, C), s-au observat diferenţe semnificative (p< 0,05) în ceea ce priveşte ponderea a 6 FR cardiovasculari (consumul de alcool, sare alimentară, preferinţele nutriţionale, activitatea fizică, parametrii staturo-ponderali, stresul), evaluările pe cele 3 cabinete au creat posibilităţi de ierarhizare a intervenţiilor prevenţionale.

În perioada desfăşurării studiilor, prin natura lor intervenţionistă, pacienţii au manifestat interes pentru autoevaluare şi autocontrol, în ceea ce priveşte terapia nefarmacologică şi cea farmacologică (2, 4, 7).

CONCLUZII

Studiul clinico-epidemiologic, efectuat în perioada 2006-2008, a inclus un lot de 1219 pacienţi aflaţi în supraveghere prevenţional-terapeutică, în trei cabinete ale medicului de familie (MF); 49,3% bărbaţi şi 50,6% femei, 80,3% din urban şi 19,6% din rural, cuprinşi în şase categorii ocupaţionale: industrie (38,3%), agricultură (9,5%), pensionari (5,6%) şi alte categorii (3,8%).

Prevalenţa antecedentelor eredocolaterale, cu risc cardiovascular, a fost, pentru cele trei cabinete ale MF: HTA - 66,9% (A); 52,0% (B) şi 64,8% (C); CI cr. - 71,5% (A); 70,9% (B) şi 67,9% (C); IM - 20,8% (A); 24,4% (B) şi 25,7% (C); DZ - 24,1% (A); 36,2% (B) şi 38,6% (C); obezitatea - 55,5% (A); 67,8% (B) şi 65,7% (C); dislipidemiile - 66,6% (A); 59,9% (B) şi 64,1% (C).

Antecedentele patologice personale, cumulativ pentru cele trei cabinete ale MF, au avut valori de prevalenţă, în ordine descrescândă: dislipidemiile - 84,4; HTA - 80,7; CI cr. - 63,1; obezitatea - 53,4; IM - 30,6; DZ - 31,2; tulburările de ritm - 17,4; insuficienţa cardiacă - 7,9; AVC - 7,6 %.

Evaluarea prevalenţei a 7 FR cardiovascular, în trei cabinete ale MF, pe durata a 3 ani, a evidenţiat o pondere importantă în a induce un risc cardiovascular, având diferenţe nesemnificative: fumătorii activi 30,6 - 41,0%; consumatorii de alcool, în exces - 10,1 (12,1%); consumatorii de sare alimentară, în exces - 50,6 (61,2%); absenţa activităţii fizice - 65,5 (69,3%); supraponderea corporală - 41,4 (48,0%); stresul ocupaţional - 26,7 (28,4%).

Pentru întregul lot de 1219 pacienţi, fumătorii activi au avut o prevalenţă de 35,5%, faţă de 32,2% pentru cei pasivi. Începând cu grupurile de vârstă 21-30 ani, valorile de prevalenţă cresc, treptat, pentru a fi cele mai ridicate la grupurile 31-50 ani, atât pentru fumatul activ, cât şi pentru cel pasiv.

Distribuţia pe grupuri de vârstă a lotului de 1219 pacienţi, pentru evaluarea FR cardiovasculari (consumul de alcool, sare alimentară, preferinţele nutriţionale, activitatea fizică şi stresul), la nivelul celor trei cabinete ale MF a creat posibilitatea eşalonării, în raport cu ponderea lor, favorizând creşterea eficienţei intervenţiilor educaţionale, pentru modificarea stilului de viaţă şi o mai bună complianţă a pacienţilor pentru autocontrol, în ceea ce priveşte terapia nefarmacologică şi cea farmacologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. Contribuţii la cunoaşterea epidemiologiei hipertensiunii arteriale esenţiale. *Teză de doctorat*, UMF "Gr.T. Popa" Iaşi, 1994.
2. Apetrei E, Kulcsar I, Cioranu RS, Matei C, Cochina E, Ginghină C. „Studiul Urziceni". Studiu populaţional prospectiv de depistare a factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare şi intervenţia în populaţie pentru depistarea precoce a bolilor cardiovasculare. I. *Rev Rom Cardiol* 2008; 23 (2): 136-145; II. *ibid.* 2008; 23 (4): 305-316.
3. Dorobanţu M, Darabonţ R, Bădilă E et al. Studiul SEPHAR - studiu de prevalenţă a hipertensiunii arteriale şi evaluarea riscului cardiovascular în România. I - Metodologie. *Rev Rom Cardiol* 2006; 21 (3): 179-189.
4. Dorobanţu M, Bădilă E, Darabont R et al. Studiul SEPHAR - studiu de prevalenţă a hipertensiunii arteriale şi evaluarea riscului cardiovascular în România. II - Rezultate. *Rev Rom Cardiol* 2006; 21 (3): 190-199.
5. Ivan A, Azoicăi D, Costan A. The prevalence of arterial hypertension and some risk factors in urban and rural areas in North-Eastern Romania. *J Med Prev* 1998; 1: 107-116.
6. Apetrei E, Arsenescu J. *Clasificări şi unele ghiduri practice în bolile cardiovasculare*. Bucureşti: Ed. InfoMedica, 2002.
7. Gaiţă D, Avram C, Avram A, Zdrenghea D, Mancaş S. Optimizarea stilului de viaţă în prevenţia cardiovasculară. De la ghiduri actuale, la practica clinică. In: *Progrese în cardiologie*. vol. II. Timişoara: Ed. Media, Med. Publicis, 2007, 361-84.
8. *** Ghidul pentru managementul hipertensiunii arteriale, elaborat de ESH/ESC, în anul 2007. *Rev Rom Cardiol* 2007; 22 (3): 17-22.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

CONSUMUL DE FRUCTE LA UN GRUP DE ADOLESCENŢI DIN MUNICIPIUL IAŞI

Adriana Albu1, Cornelia Rada[2], M. Albu[3], L.L. Indrei[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1.Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului
Academia Română
2. Centrul de Cercetări Antropologice Bucureşti
3. Cabinet Medical Individual Dumeşti Vaslui

FRUIT CONSUMPTION IN A GROUP OF TEENAGERS FROM IAŞI (Abstract): A goal for the national nutritional education program is represented by the increase of fruit consumption. Material and method: Using specially desig questionaries a group of 127 teenagers from two different Iaşi high schools provided dat related to thei daily fruit intake. Results: Almost 40% of the teenagers use fresh fruits as part of their breakfast and a greater number use them as snacks (57.5%) or dessert (80.5%), with statistically insignificant differences between the two high schools. Conclusion: The fruit intake is adequate in the studied group and the programs that promote certain food habits must take into account the existing situation. **Key words**: FOOD INTAKE, NUTRITIONAL BEHAVIOUR, FRUIT CONSUMPTION

Procesele de creştere şi dezvoltare suferă numeroase influenţe interne (factori ereditari) şi externe (factori de mediu). În cadrul factorilor de mediu alimentaţia joacă un rol esenţial. (1,2) În prezent au fost iniţiate campanii de îmbunătăţie a alimentaţiei copiilor şi adolescenţilor. În cadrul lor se insistă asupra creşterii consumului zilnic de legume şi fructe. Totuşi înainte de a face astfel de recomandări este importantă cunoaşterea obiceiurilor alimentare ale adolescenţilor. În acest fel recomandările vor fi orientate către problemele reale ale populaţiei şi nu către unele aspecte ce nu sunt adecvate situaţiei din zona respectivă. În Uniunea Europeană se propune realizarea unor programe naţionale de asigurare în şcoli a gustărilor bazate pe fructe. Înainte de a încerca un astfel de program în ţara noastră se impune cunoaşterea consumului real de fructe al tinerilor (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a realizat în luna februarie a anului 2008 pe un lot de 127 adolescenţi. Lotul de studiu este format din elevi de 15 - 17 ani, din clasele a IXa şi a Xa de la Colegiul Tehnic "Gh.Asachi" (64 tineri) şi de la Liceul Vasile Alecsandri (63 elevi) din Iaşi. Pe sexe lotul este format din 49 băieţi (38,58%) şi 78 fete (61,42%). La aceşti elevi s-a aplicat un chestionar de frecvenţă a consumului, prin care se apreciază consumul obişnuit (şi nu cel din momentul aplicării chestionarului). Elevii au fost chestionaţi în legătură cu frecvenţa consumului fiecărui aliment de pe o listă prestabilită. (4) În această lucrare am insistat doar asupra consumului obişnuit de fructe. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu ajutorul Pearson Test.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prima întrebare a chestionarului se referă la consumul fructelor cu plăcere. La această întrebare am obţinut 100% răspunsuri pozitive ce ne orientează către un consum permanent al acestei grupe de alimente.

Un alt aspect studiat este reprezentat de consumul matinal de fructe. În 37,79% cazuri aceste alimente sunt consumate la micul dejun. Răspunsurile pozitive apar în 35,93% cazuri la colegiu şi în 39,68% situaţii la liceu. Pearson Test indică diferenţe nesemnificative statistic (p>0,05) ce orientează către obiceiuri alimentare asemănătoare în această direcţie (fig. 1).

Din păcate, fructele nu reprezintă un mic dejun ideal deoarece oferă un aport caloric mic (30 - 80 kcal/100 g produs), în condiţiile în care, la copil, micul dejun trebuie să asigure 25% din raţia zilnică. Totuşi ele asigură un aport de glucide cuprins între 5 şi 15 g la 100 g produs, glucide ce vor fi folosite de celula nervoasă drept substrat energetic.

În acest studiu este importantă şi cunoaşterea consumul zilnic de fructe proaspete. În chestionar există 5 variante de răspuns 0-1-2-3-4-de mai multe ori. Varianta 1 corespunde unui consum mic, variantele 2 - 3 unui consum mediu, iar 4 - de mai multe ori unui aport crescut. Pe tot lotul predomină un consum mediu (59,84%) şi mare (23,62%) de fructe. Practic 83,46% din elevi au un consum de fructe adecvat sau chiar mare. Atrag atenţia doar 1,57% răspunsuri în care este încercuită varianta 0 (fructele proaspete nu sunt consumate zilnic). Pe colectivităţi, la colegiu domină consumul mediu (51,56%) şi mare (34,37%) pe când la liceu consumul mediu (68,25%) şi mic (17,46%). Pearson Test indică diferenţe semnificative statistic la un p <0,05 care orientează către un consum mai frecvent de fructe la colegiu (tab. I).

Distribuţia răspunsurilor în funcţie de sex este foarte importantă deoarece aportul

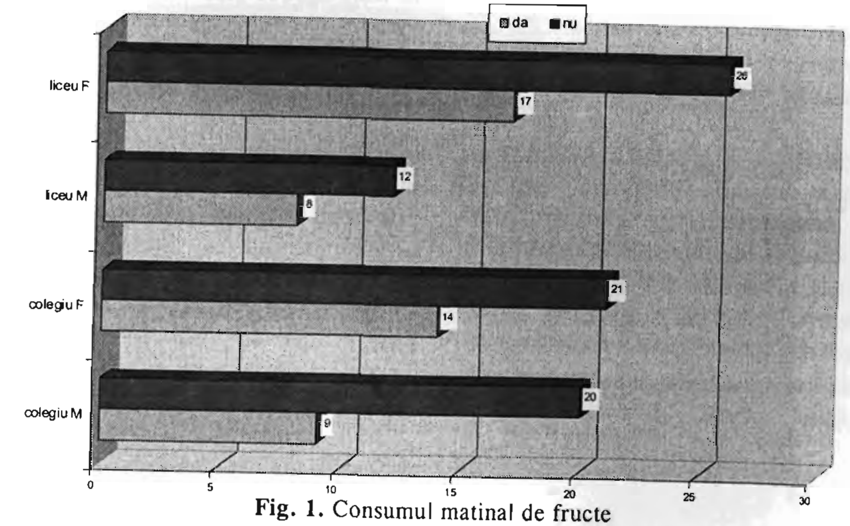


Fig. 1. Consumul matinal de fructe

TABELUL I
Frecvenţa consumului zilnic de fructe

Scor	0	1	2 – 3	4 – mult	Total
Colegiu	1	8	33	22	64
Liceu	1	11	43	8	63
Total	2 – 1,57%	19 – 14,96%	76 – 59,84%	30 – 23,62%	127

TABELUL II

Frecvenţa consumului zilnic de fructe proaspete în funcţie de sexul elevilor chestionaţi

Scor	0	1	2 – 3	4 – mult	Total
Masculin	1	10	29	9	49
Feminin	1	9	47	21	78
Total	2	19	76	30	127

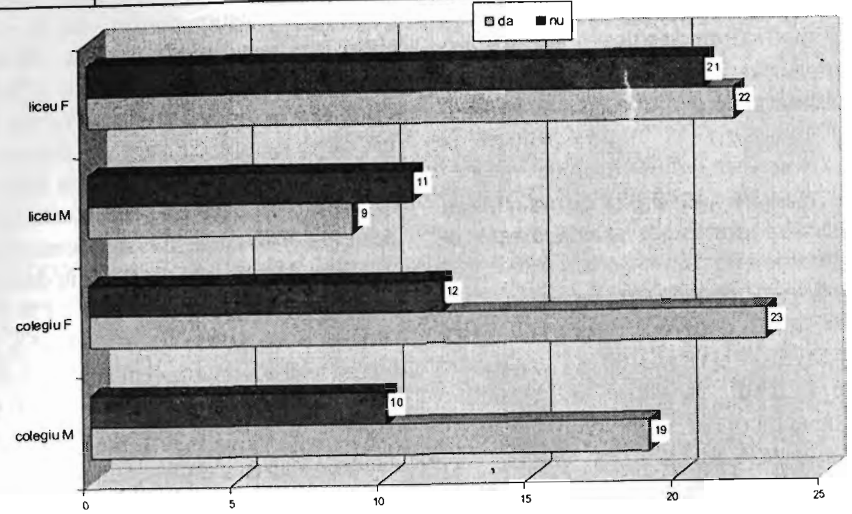


Fig. 2. Consumul de fructe la gustare

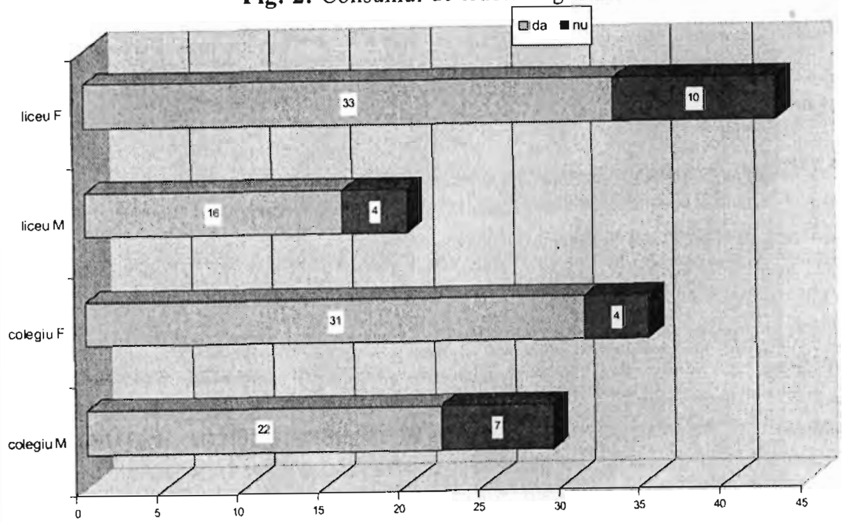


Fig. 3. Consumul de fructe la desert

redus de calorii poate reprezenta o tentaţie pentru fete. La băieţi predomină un consum mediu şi mic pe când la fete unul mediu şi mare, dar diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic (p > 0,05) (tab. II).

Colegiul Tehnic este o colectivitate şcolară în care nivelul socio-economic al familiilor elevilor este modest. Cu toate acestea consumul se plascază la un nivel mediu sau mare. Liceul Vasile Alecsandri este o colectivitate în care nivelul socio-economic al familiilor este mare, dar consumul este predominant mediu sau mic. Familiile elevilor de la colegiu îşi procură frecvent fructele din mediul rural unde au pământ (ei sau părinţii lor) pe care îl lucrează şi de pe care adună produsele alimentare necesare familiei. În acest context consumul zilnic de fructe nu este o problemă.

Fructele proaspete sunt frecvent consumate în cursul zilei la gustare sau la desert. Consumul de fructe proaspete la gustare este recunoscut de 57,48% din elevii chestionaţi. Pe colectivităţi remarcăm 65,62% răspunsuri pozitive la colegiu şi 49,2% răspunsuri pozitive la liceu (diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic p > 0,05) (fig. 2). Pe sexe se remarcă 57,14% răspunsuri pozitive la băieţi şi 57,69% astfel de răspunsuri la fete. Diferenţele nesemnificative constatate (p > 0,05) atât pe colectivităţi cât şi pe sex ne orientează către obiceiuri alimentare asemănătoare. Din păcate poate fi o problemă în situaţia unui mic dejun şi a unei gustări formate din fructe. În acest context aportul caloric este redus, ceea ce duce la apariţia unor dezechilibre majore. După o dimineaţă în care s-au consumat doar fructe şi după o activitate şcolară intensă elevul ajunge prea flămînd acasă şi consumă un prânz abundent (teoretic pentru a acoperi necesarul caloric zilnic). Abia în acest context există riscul apariţiei obezităţii.

Fructele reprezintă un desert ideal în 80,31% din răspunsuri. Pe colectivităţi remarcăm 82,81% răspunsuri pozitive la colegiu şi 77,77% răspunsuri pozitive la liceu (diferenţe nesemnificative statistic). Pe sex observăm 77,55% răspunsuri pozitive la băieţi şi 82,05% răspunsuri pozitive la fete (diferenţe tot nesemnificative statistic) (fig. 3).

Fructele sunt consumate la desert de majoritatea elevilor din cele doua colectivităţi luate în studiu şi de elevii de ambele sexe ceea ce duce la concluzia unor obiceiuri alimentare puţin diferite.

CONCLUZII

Consumul matinal de fructe este recunoscut de 37,79% elevi,dar un astfel de mic dejun nu asigură energia necesară desfăşurării activităţii şcolare în bune condiţii.

Pe tot lotul consumul zilnic de fructe se plasează la un nivel mediu (59,84%) sau mare(23,62%). La colegiu consumul dominant este mediu (51,56%) sau mare (34,37%) pe când la liceu este mediu (68,25%) sau mic (17,46%), ceea ce ne conduce la diferenţe semnificative statistic la un p < 0,05. Atrag atenţia doar 1,57% răspunsuri în care este încercuită varianta 0 ce ne conduce către un consum ocazional de fructe. Fructele proaspete sunt consumate la gustare (în 57,48% cazuri) sau la desert (80,31% situaţii). Răspunsurile sunt asemănătoare atât pe colectivităţi cât şi pe sex ceea ne orientează către ideea unor obiceiuri alimentare asemănătoare.

Rezultatele prezentate demonstrează prezenţa consumului de fructe la elevii din lotul de studiu. În acest context iniţierea unui program naţional de asigurare a unui supliment de fructe în şcolile luate în studiu nu ar avea rezultatele scontate. Programele naţionale legate de alimentaţia elevilor trebuie să pornească de la cunoaşterea realităţilor existente în ţara noastră şi la nivelul populaţiei noastre.

BIBLIOGRAFIE

1. Gavăt V, Albu A, Petrariu FD. *Alimentaţia şi mediul de viaţă în relaţie cu dezvoltarea copiilor şi tinerilor.* Iaşi: Ed."Gr.T. Popa" U.M.F., 2006.
2. Webster-Gandy J, Madden A, Holdworth M. *Oxford Handbook of Nutrition and Dietetics.* New York: Oxford Univerity Press, 2006.
3. Fredot É. *Connaissance des aliments.* Paris, New York: Editions Médicales Internationales, 2000.
4. Jacotot B, Campillo B. *Nutrition humaine.* Paris: Masson, 2003.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

APORTUL PROGRAMELOR COMPUTERIZATE ÎN EVALUARE, DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT LA PACIENTUL EDENTAT PARŢIAL

Al. Crăciun, Florentina Vasilache, Laura-Cossette Căpraru, Nina Earar,
Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţial Întinse

ROLE OF THE COMPUTERISED PROGRAMS IN PARTIALLY EDENDULOUS PATIENT EVALUATION, DIAGNOSTIC AND TREATMENT (Abstract): In order to elaborate a correct plan of diagnosis and find the correct therapeutic solution of election in partial edentulous it would be necessary to use a Support System for Clinical Decisions (SSCD). This may bring many benefits both to the private medical assistance,and to institutions with wider therapeutic, educational and scientific objectives. **Materials and methods**: Using as starting point the ProDent platform of application existing at the Faculty of Dental Medicine from The University of Medicine and Pharmacy Gr.T. Popa Iaşi we have developed an expert system for clinical case evaluation and for providing a reliable therapeutic solution.In this respect we have used the ProDent application database-a complete and complex database which records information about patients. **Results**: At the same time the application generates a table recording a clinico-biological data hierarchy, highlighting the categories which may require intervention during the specific preparation stage. The use of bayes inference also indicates the most reliable therapeutic solution, the initial plan of treatment, the reliability score and the oral rehabilitation predictions. By adding the patient initial score and the oral rehabilitation predictions provided by the application , we obtain the patient initial therapeutic score. **Conclusions**: The simulation programs and the electronic format of the observation paper are efficient tools that provide an integrative holistic approach of patients with different forms of oral pathology, under the incidence of local, loco-regional and general complications. **Key words**: COMPUTERISED PROGRAM, CLINICO-BIOLOGIC INDEXIS, ORAL REHABILITATION

Reabilitarea orală complexă a câmpului protetic edentat parţial întins la al cărui nivel sunt instalate complicaţii este o condiţie esenţială în vederea unei protezări ulterioare corecte, ce include etape de pregătire nespecifică şi specifică (1,2). Intervenţiile specifice proprotetice la nivelul suportului dento-parodontal şi muco-osos corectează indicii clinico-biologici negativi, optimizând menţinerea şi stabilizarea viitoarelor aparate gnatoprotetice parţial amovibile (3).

Deciziile care trebuiesc luate atunci când se planifică o reabilitare orală complexă presupunând implicit beneficii pe termen lung pentru pacient sunt multifactoriale şi acoperă aproape toate disciplinele clinice, precum şi aspecte etice de management al pacientului (1).

În acest context folosirea unui Sistem Suport pentru Decizii Clinice (SSDC) devine o necesitate care poate aduce multiple beneficii atât unei asistenţe medicale private cât şi în cadrul unei instituţii cu obiective multiple, terapeutice, educaţionale şi ştiinţifice (4). Folosind ca punct de plecare platforma aplicaţiei ProDent® existentă la nivelul Facultăţii de Medicină Dentară din cadrul Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi s-a dezvoltat un sistem expert pentru evaluarea cazurilor clinice şi furnizarea unei soluţii terapeutice cu un anumit grad de plauzibilitate (5).

Scopul principal al cercetărilor noastre a fost reprezentat de elaborarea unui program computerizat PRODENT, implementat în Baza Clinică de Învăţământ a Facultăţii de Medicină Dentară Iaşi, ce stă la baza cuantificării indicilor clinico-biologici generali, loco-regionali şi locali, ce conduc la încadrarea fiecărui caz clinic într-un scor final având un rol esenţial în predictibilitatea variantei terapeutice alese.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru aceasta s-a utilizat baza de date a aplicaţiei ProDent, bază de date complexă şi completă ce conţine toţi parametrii preluaţi de la pacienţi. Din motive de reprezentare computaţională a acestor informaţii au fost stabilite trei categorii mari de parametri: socio-economici, psiho-comportamentali şi clinico-biologici; au menirea de a cuantifica aspectele legate de nivelul de calitate a vieţii pe care îl prezintă pacientul, cei psiho-comportamentali evaluează modul în care se raportează pacientul la medicul dentist şi la aria de probleme specifice acestei discipline, iar indicatorii clinico-biologici sunt destinaţi înregistrării situaţiei de fapt a cazului.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pe baza parametrilor enumeraţi şi grupaţi în vectorul de valori $\Pi = (\pi_1, \pi_2, \ldots, \pi_n)$ SSDC va calcula un scor de evaluare iniţial al pacientului la prezentarea în cabinet - S_1 Scorul 'S' de evaluare al pacientului este alcătuit din indicatorul socio-economic (I_{se}), indicatorul psiho-comportamental (I_{pc}) şi indicatorul clinico-biologic (I_{cb}):

$$S = \frac{I_{se} + I_{pc} + I_{cb}}{max(I_{se}) + max(I_{pc}) + max(I_{cb})}$$

unde max(I_{se}), max(I_{pc}), max(I_{cb}) reprezintă valorile maxime posibile ale indicatorilor respectivi, iar indicatorii 'I' se calculează după formula:

$$I = \frac{\sum_{i=1}^{n} \pi_i}{\sum_{i=1}^{n} max(\pi_i)}$$

unde n reprezintă numărul total de parametri evaluaţi dintr-o anumită categorie, iar π_i sunt valorile particulare ale parametrului respectiv pentru cazul clinic dat.

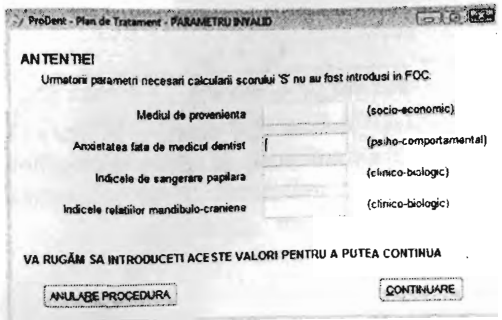
Pentru ca scorurile de evaluare să poată fi calculate este absolut necesar ca informaţiile introduse în foaia de observaţie clinica să fie complete, mai exact toţi parametri utilizaţi trebuie să aibă valori introduse (6). În cazul în care aplicaţia va detecta un parametru cu valoare nedeclarată va genera un mesaj de eroare şi cerinţa de a introduce valorile acestor parametri (fig. 1).

Aplicaţia va genera în acelaşi timp şi un tabel de ierahizare a parametrilor clinico-biologici cu evidenţierea categoriilor unde este cel mai probabil să fie necesară intervenţia în etapa de pregătire specifică. Pe baza inferenţei bayes-iene este sugerată concomitent şi soluţia terapeutică θ_1 cea mai probabilă - *planul de tratament iniţial* - împreună cu scorul de plauzabilitate şi cu prognosticul de reabilitare orală - P_1. Acest scor se obţine considerând soluţia de reabilitare ST.PA.1 (protezare acrilică) ca fiind proiectul terapeutic cu cel mai redus beneficiu de reabilitare, iar soluţia ST.RIPC.6 (reabilitarea implanto-protetică conjunctă) ca având cel favorabil prognostic.

Prin cumularea scorului iniţial al pacientului S_1 cu prognosticul de reabilitare orală furnizat de aplicaţia P_1 se obţine scorul terapeutic - ST_i iniţial al pacientului (fig. 2).

$$ST_i = S_1 + P_1$$

În acest moment în protocolul de abor-



ProDent - Plan de Tratament - PARAMETRU INVALID

ANTENTIEI

Urmatorii parametri necesari calcularii scorului 'S' nu au fost introdusi in FOC.

Mediul de provenienta		(socio-economic)
Anxietatea fata de medicul dentist		(psiho-comportamental)
Indicele de sangerare papilara		(clinico-biologic)
Indicele relatiilor mandibulo-craniene		(clinico-biologic)

VA RUGĂM SA INTRODUCETI ACESTE VALORI PENTRU A PUTEA CONTINUA

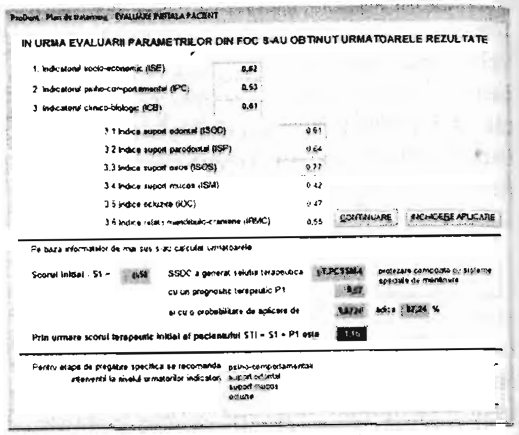
Fig. 1. Aspecte ale programului computerizat de introducere a parametrilor evaluaţi

dare a cazului intervine clinicianul care va lua deciziile de rigoare şi va proceda la parcurgerea etapelor de pregătire specifică care vor modifica o serie de parametri clinico-biologici. După reevaluarea acestora, noile valori sunt introduse în baza de date, iar aplicaţia va genera un nou scor - S$_2$ pentru pacient şi o nouă soluţie terapeutică θ_2 - *planul de tratament final* - cu prognosticul de reabilitare orală P$_2$. Prognosticul de reabilitare P$_2$ poate avea aceeaşi valoare ca P$_1$, situaţie în care putem aprecia că etapele de pregătire specifică a cazului nu au reuşit să modifice radical soluţia terapeutică, sau o valoare mai mare decât P$_1$, implicând un prognostic de reabilitare mai ridicat al soluţiei terapeutice care poate fi aplicată după etapa de pregătire specifică. În cazul în care P$_2$ are o valoare mai mică decât P$_1$ (adică soluţia de tratament preconizată după etapa de pregătire specifică are un prognostic mai slab decât soluţia terapeutică iniţială) etapa de pregătire specifică se consideră un eşec şi trebuie reevaluată întreaga tentativă de proiect terapeutic.

Prin cumularea scorului S$_2$ cu prognosticul de reabilitare orală P$_2$ se va obţine scorul terapeutic final al pacientului - ST$_f$.

$$ST_f = S_2 + P_2$$

Se consideră soluţia terapeutică cu cel mai favorabil prognostic de reabilitare, respectiv ST.RIPC.6 şi se calculează pentru aceasta în cazul vectorului de valori Π,



ProDent - Plan de tratament - EVALUARE INITIALA PACIENT

IN URMA EVALUARII PARAMETRILOR DIN FOC S-AU OBTINUT URMATOARELE REZULTATE

1. Indicatorul socio-economic (ISE)	0,62
2. Indicatorul psiho-comportamental (IPC)	0,53
3. Indicatorul clinico-biologic (ICB)	0,61
3.1 Indice suport odontal (ISOD)	0,61
3.2 Indice suport parodontal (ISP)	0,64
3.3 Indice suport osos (ISOS)	0,77
3.4 Indice suport mucos (ISM)	0,42
3.5 Indice ocluzie (IOC)	0,47
3.6 Indice relatii mandibulo-craniene (IRMC)	0,55

Pe baza informatiilor de mai sus s-au calculat urmatoarele

Scorul initial - S1 = [illegible]

SSDC a generat solutia terapeutica [illegible] protezare compozita cu sisteme speciale de mentinere

cu un prognostic terapeutic P1 [illegible]

si cu o probabilitate de aplicare de [illegible] adica [illegible] %

Prin urmare scorul terapeutic initial al pacientului STI = S1 + P1 este [illegible]

Pentru etapa de pregatire specifica se recomanda interventii la nivelul urmatorilor indicatori: psiho-comportamental, suport odontal, suport mucos, ocluzie

Fig. 2. Rezultatele de scor obţinute în urma introducerii indicilor clinico-biologici

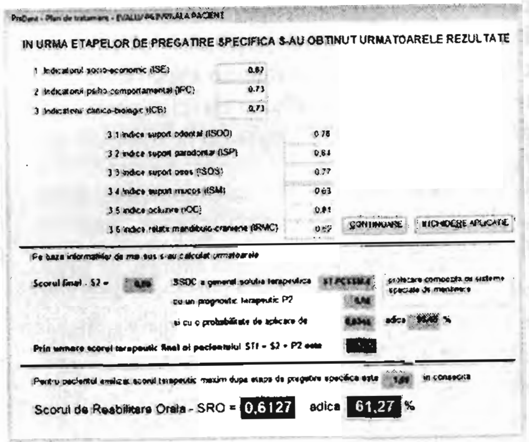
scorul terapeutic maxim al pacientului ST$_m$

$$ST_m = S_2 + P_{ST.RIPC.6}$$

În acest context se poate calcula un scor de reabilitare orală (SRO) pe care pacientul cu scorul iniţial S$_1$ îl obţine în urma aplicării soluţiei terapeutice finale θ$_2$ pe baza formulei (fig. 3) :

$$SRO = 1 - \frac{(ST_m - S_1) - (ST_2 - S_1)}{ST_m - S_1}$$

Grefat pe algoritmul descris, va fi detaliat un caz clinic cu un scor nefavorabil datorită parametrilor ce caracterizează câmpul protetic, modificarea scorului fiind în



ProDent - Plan de tratament - EVALUARE FINALA PACIENT

IN URMA ETAPELOR DE PREGATIRE SPECIFICA S-AU OBTINUT URMATOARELE REZULTATE

1. Indicatorul socio-economic (ISE)	0,67
2. Indicatorul psiho-comportamental (IPC)	0,73
3. Indicatorul clinico-biologic (ICB)	0,73
3.1 Indice suport odontal (ISOD)	0,78
3.2 Indice suport parodontal (ISP)	0,84
3.3 Indice suport osos (ISOS)	0,77
3.4 Indice suport mucos (ISM)	0,63
3.5 Indice ocluzie (IOC)	0,81
3.6 Indice relatii mandibulo-craniene (IRMC)	[illegible]

Pe baza informatiilor de mai sus s-au calculat urmatoarele

Scorul final - S2 = [illegible]

SSDC a generat solutia terapeutica [illegible] protezare compozita cu sisteme speciale de mentinere

cu un prognostic terapeutic P2 [illegible]

si cu o probabilitate de aplicare de [illegible] adica [illegible] %

Prin urmare scorul terapeutic final al pacientului STf = S2 + P2 este [illegible]

Pentru pacientul analizat scorul terapeutic maxim dupa etapa de pregatire specifica este [illegible] in consecinta

Scorul de Reabilitare Orala - SRO = 0,6127 adica 61,27 %

Fig. 3. Aspecte ale obţinerii scorului terapeutic după introducerea etapei cuantificate de pregătire specifică

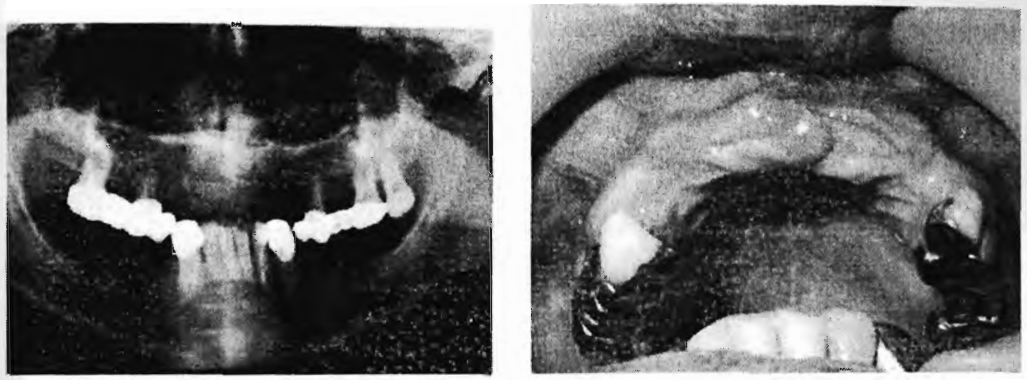


Fig. 4. Aspecte clinice şi paraclinice iniţiale ale cazului clinic analizat

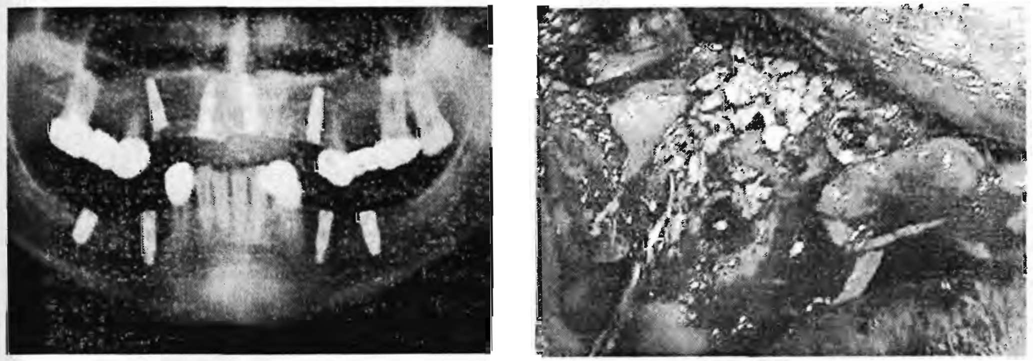


Fig. 5. Aspecte ale pregătirii specifice

deplin acord cu pregătirea specifică şi varianta terapeutică aleasă.

Pacienta prezintă edentaţie maxilară Clasa I Kennedy cu 3 modificări şi edentaţie mandibulară clasa I Kennedy (fig. 4).

Coroborarea imaginilor maxilare clinice şi paraclinice oferă radiografia unui câmp protetic maxilar deficitar, elementele odonto-parodontale restante fiind caracterizate de indici clinico-biologici negativi, gradul de resorbţie osoasă, stând la baza etapei de pregătire proprotetică, ce va conferi acel optim arhitecturii patului implantar.

Un aspect important în reuşita cazului a fost reprezentat de augmentarea crestei în zona frontală cu ajutorul Bio-Oss-ului şi membranei din Titan, manoperă realizată în acelaşi timp cu implantarea, intervenţie ce pledează în avantajul limitării timpilor chirurgicali.

Pregătirea specifică de augmentare a crestei edentate a condus la pozitivarea indicilor clinico-biologici muco-osoşi, conducând la o soluţie terapeutică de elecţie ce conferă un foarte bun echilibru biomecanic (fig. 5).

Bio-Oss-ul este un substituent osos natural, osteoinductiv ce conduce la creşterea osoasă controlată la nivelul câmpurilor protetice caracterizate de afectare parodontală sau pierderi de substanţă la nivel osos. Această alegere terapeutică s-a bazat pe inducerea creşterii osoase la nivelul situsului unde a fost grefat, decizie corelată cu aplicarea membranei metalice care va fi un conformator ce se va adapta viitorului volum al crestei (fig. 6).

Protezarea imediată a fost o etapă importantă post implanto-augmentare, protezarea finală redând armonia facială (fig. 7).

Acest caz clinic poate fi considerat emblematic în ce priveşte modificarea scorului

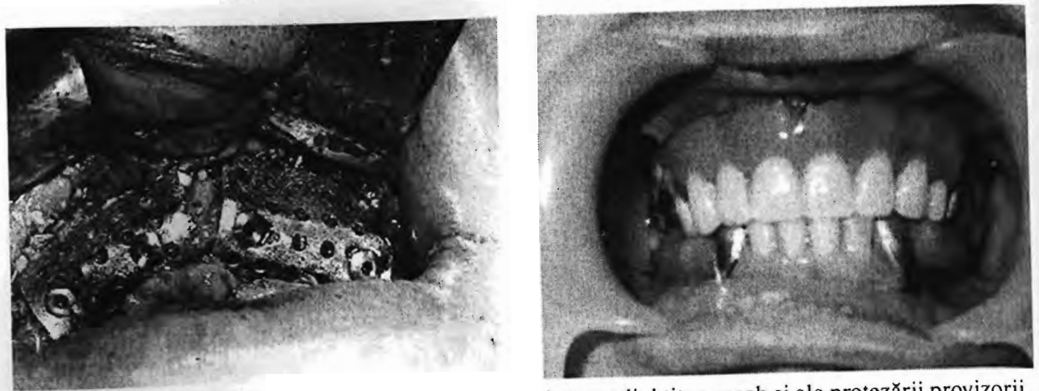


Fig. 6. Aspecte ale conformării crestei alveolare prin intermediul titan-mech şi ale protezării provizorii

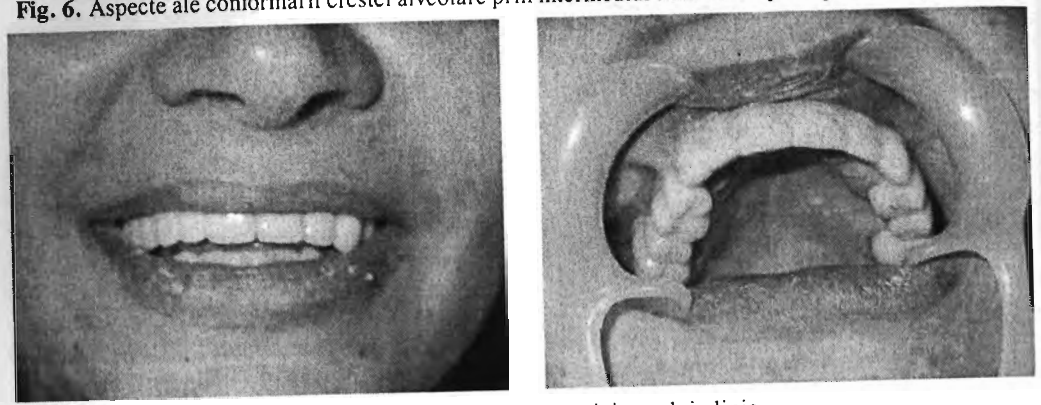


Fig. 7. Aspectul final al terapiei cazului clinic

negativ ce rezultă din cuantificarea ce caracterizează parametrii fiecărui suport în parte, conferind cazului clinic un prognostic favorabil.

CONCLUZII

Aportul programului computerizat Prodent la creşterea standardelor educaţionale este indiscutabilă, fiind un instrument eficient de identificare a particularităţilor cazului clinic şi de elaborare a scorului final ce este în deplin acord cu suma indicilor clinico-biologici specifici fiecărui caz clinic, stabiliţi ulterior introducerii datelor foii de observaţie, un rol esenţial având etapele de pregătire specifică şi varianta terapeutică aleasă.

Viitorul sistemelor suport pentru decizii clinice va depinde de adoptarea practicilor medicale bazate pe dovezi, de progresul în dezvoltarea de programe utile, de adoptarea standardelor pentru a permite interoperabilitatea, de reducerea barierelor logistice de implementare, de înţelegerea complexităţii şi variabilităţii cunoştinţelor clinice şi de evaluarea adecvată a programelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Collen MF. A vision of health care and informatics in 2008. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6 (1): 1-5.
2. Forna NC. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentaţie.* Iaşi: Ed. Demiurg, 2007, 25-26.
3. Leake JL. Diagnostic codes in dentistry—definition, utility and developments to date. *J Can Dent Assoc* 2002; 68 (7): 403-406.

---

4. McKnight LK, Stetson PD, Chen ES, Cimino JJ. Improving clinial communication with a virtual whiteboard. *Proceedings/AMIA Annual Fall Symposium*, 2002.
5. *** Medical image computing and computer-assisted intervention - MICCAI'98. 1998; 1496: 732-742.
6. Musen MA, Shahar Y, Shortliffe EH. Clinical decision-support systems. In: Shortliffe EH, Perreault LE, Wiederhold G, Fagan LM editors. *Medical Informatics : Computer Applications in Health Care and Biomedicine*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2001, 573-609.

NOUTĂŢI

SINDROMUL DOWN - PROGRESE RECENTE ŞI PERSPECTIVE

Trisomia 21 (T21) care cauzează sindromul Down (SD) afectează 0,45% din embrioni şi se asociază cu un risc crescut de avort spontan. Progresele în asistenţa socială a persoanelor cu SD a crescut speranţa de viaţă la 55 de ani. Manifestările clinice ale SD sunt determinate de prezenţa în 3 exemplare a unora din cele 400 de gene de pe cromosomul 21. Wiseman et al. fac o sinteză a progreselor din etiopatogenia SD legate de: tulburările de dezvoltare a creierului şi cordului, anomaliile de învăţare şi memorare, riscul crescut de boală Alzheimer şi leucemie limfoblastică acută. T21 influenţează dezvoltarea a numeroase ţesuturi şi în special a creierului şi inimii. Două din genele de pe cromosomul 21 au stârnit un interes deosebit: DYRK1A şi RCAN1. Ele au fost studiate pe baza modelului murin al SD: *Ts65Dn*. Gena DYRK1A codifică o kinază care fosforilează numeroase proteine. Hiperexpresia genei DYRK1A în trisomia 21 determină o scădere a activităţii factorului transcripţional REST, necesar menţinerii pluripotenţei şi diferenţierii celulelor embrionare. T21 se asociază cu o scădere a volumului cerebral şi a dimensiunilor cerebelului şi hipocampusului, în condiţiile unui număr scăzut de neuroni. T21 generează anomalii congenitale cardiace (ACC), în special defecte atrioventriculare, la circa 20% din pacienţii cu SD. Încă nu se cunosc genele de risc, dar acestea trebuie să fie dintre cele 100 de gene comune şi modelului *Ts65Dn,* în condiţiile în care şoarecii prezintă şi ei ACC. Tulburările de învăţare şi memorare din SD, au fost confirmate de modelul *Ts65Dn,* la care aceste anomalii au fost asociate cu trisomia genelorDYRK1A, sinaptojaninei 1, GIRK2 şi SIM2. Totuşi, se pare că genele implicate intervin pe calea mai multor mecanisme de acţiune. O astfel de cale presupune modificări ale potenţialelor de lungă durată la nivelul girusului dentat şi a hipocampusului, fiind corelate cu modificările structurale din aceste structuri nervoase. La pacienţii cu SD, boala Alzheimer (BA) se instalează înainte de 60 de ani la mai mult de 70% din bolnavi. Factorul responsabil se pare că este hiperexpresia genei precursorului amiloidului. Această proteină influenţează transportul retrograd axonal şi determină dispariţia precoce a neuronilor producători de colină din lobul frontal. O altă proteină implicată în patogenia BA este DYRK1A care hiperfosforilează neuronii Tau. Circa 10% din nou-născuţii cu SD au o tulburare mieloproliferativă tranzitorie, iar 10-20% dintre aceştia a un risc crescut de leucemie limfoblastică acută. Acest risc se pare că este asociat cu prezenţa unei mutaţii în gena factorului transcripţional GATA1. În schimb, bolnavii cu SD au un risc scăzut de a dezvolta hipertensiune arterială, corelat cu hiperexpresia genei microARN-ului miR-155, care blochează acţiunea genei receptorului de tip 1 a angiotensinei II. În finalul sintezei autorii vizează posibilităţile de terapie în SD. Astfel, la modelul murin *Ts65Dn* au fost observate modifcări pozitive ale memoriei şi învăţării după administrarea de picrotoxină, pentilentetrazol şi memantină. Totuşi, aplicarea acestor terapii la bolnavii cu SD necesită încă studii aprofundate. Autorii concluzionează că modelele murine trebuie folosite în paralel cu culegerea de date clinice de la pacienţii cu SD, astfel încât să fie elucidate psobilele asocieri genice, să fie explorate mecanismele biologice şi să fie încercate diferite scheme terapeutice (Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VLJ, Fisher EMC. Down syndrome - recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (Review Issue 1): R75-R83).

E.V. Gorduza

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

ROLUL POLIMERILOR ÎN OPTIMIZAREA BIOMATERIALELOR ACRILICE UTILIZATE ÎN RESTAURĂRILE PROTETICE

Diana Vişan, R. Stamate, Anca Musteaţă, Rodica Aldica,
Magda Ecaterina Antohe, Norina Consuela Forna
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţial Întinse

THE ROLE OF THE POLIMERS IN INCRESED ACRYLIC BIOMATERIALS QUALITEES USED IN PROSTHETIC RESTAURATIONS (Abstract): This study is aimed at the improvement of the biomaterials used în the field of entirely removable prosthesis quality. One important aspect taken into consideration is the adhering of the *Candida albicans* fibres, a bacterium frequently met at the oral cavity level of old patients, to different variations of acrylate, în search of ways of counter-attaking this tendency of a very resistant microbian structure. **Material and methods**: A number of 19 test-tubes were made under the shape of thin, rectangular plates, 40 mm long and 20 mm wide and a depth varying from 1.8 to 2.5. **Results**: After analysing the test-tubes for traction forces, was observed: The beraking of the base material was followed by the taking over of the force by the metallic net: the small (elastic) distortions of the acrylate were not simultaneous with the distortions of the reinforcement materials. Polyethylene fibres are made by twisted threads and it presents a lower elasticity module compared tot hat of the acrylic resin, especially duet o the ondulation of the fibres. **Conclusions**: Among the advantages of the use acrylic bases renforcement with polyetilene fibres we notice its lower interface effect in comparison with the net acrylical reinforcement.

Key words: POLYMERIC BIOMATERIALS, BIOCOMPATIBILITY, REINFORCEMENT FIBERS, REMOVABLE PROSTHESIS

Creşterea standardelor de viaţă în domeniul geriatriei în deplin acord cu longevitatea constituie o direcţie prioritară a programelor europene, pledând pentru impactul practic al cercetărilor fundamentale, într-un teritoriu complex în care degenerescenţa fiziologică se corelează cu starea generală, traiectorii ce influenţează decisiv soluţia terapeutică. Legătura indestructibilă între structura biomaterialelor din care se realizează construcţiile protetice amovibile şi particularităţile de câmp protetic constituie un element cheie în realizarea unei protezări individualizate (1,2). Un aspect esenţial în finalitatea clinică a construcţiilor protetice amovibile îl constituie concordanţa între biomaterialele utilizate, linia tehnologică abordată şi particularitatea de câmp protetic a pacientului vârstnic edentat (3).

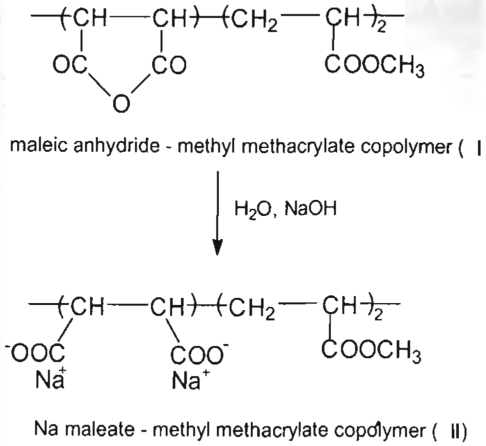
SCOP

Studiul îşi propune îmbunătăţirea calităţilor biomaterialelor utilizate în sfera protezării total amovibile, traiectoriile esenţiale lucrative vizând acrilatele, ale căror modificări structurale şi asocieri corespunzătoare determină elaborarea unor construcţii protetice al căror confort să depăşească soluţiile prezente în practica stomatologică cotidiană. O traiectorie importantă urmărită este reprezentată de aderarea filamentelor de *Candida albicans*, bacterie frecvent întâlnită la nivelul cavităţii orale a pacienţilor vârstnici, la diferitele variaţii ale acrilatului, conturându-se situaţiile în care există posibilitatea de contracarare a acestor tendinţe ale unei structuri microbiene rezistente. *Candida albicans* are efecte negative asupra acrilatului la care aderă datorită structurii sale filamentare, contribuind semnificativ la degradarea materialului acrilic, de aceea individualizarea posibilităţilor de nonaderare este foarte importantă.

MATERIAL ŞI METODĂ

a) Ca material de bază pentru realizarea epruvetelor s-a utilizat o *răşină acrilică convenţională* pe baza de poli(metacrilat de metil) şi monomer acrilic de la firma SPHOFA, Germania. Răşina acrilică a fost aditivată cu *copolimeri ai anhidridei maleice (AM)* cu metacrilat de metil (MAM) ca atare sau sub formă de sare de sodiu.

b) Copolimerul AM cu MAM a fost obţinut după o reţetă proprie (1), prin copolimerizare radicalică în soluţie urmată de precipitare, purificare prin extracţie şi uscare la 40°C şi presiune redusă timp de 48 ore. Din copolimerul în formă anhidridă a fost preparată sarea de sodiu prin hidroliză şi neutralizare cu soluţie apoasă diluată de hidroxid de sodiu, la 60°C, timp de 8 ore. Soluţia obţinută a fost purificată prin diafiltrare iar polimerul a fost recuperat prin liofilizare. Structura chimică acelor doi copolimeri este prezentată în fig. 1. Compoziţia chimică a celor doi copolimeri a fost AM : MAM 1 : 2 (moli), determinată prin titrare conductometrică în amestec acetonă-apă. Masa moleculară de 49000 a fost estimată din măsuratori vascozimetrice.


maleic anhydride - methyl methacrylate copolymer (I

Na maleate - methyl methacrylate copolymer (II)

Fig. 1. Structura chimică a copolimerilor anhidridă maleică – metacrilat de metil (I) şi maleat de sodiu – metacrilat de metil (II)

c) Polimerii siliconici, oferiţi de dr. Maria Cazacu de la Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi, au avut următoarele caracteristici:

- Cauciuc siliconic CMV-40, duritate: 40 +-5 °ShA; rezistenţă la rupere: min. 50 Kgf/cm^2; alungire la rupere: min. 350%; domeniu de temperatură: -50 ..... +200 °C.

- Adeziv siliconic ct-1, duritate: 30+-5 °ShA; rezistenţă la tracţiune: 14,5 daN/cm^2; alungire la rupere: min. 300%; forţă de dezlipire: -aliaj de Al: 1,6 Kgf/cm^2; -ground epoxidic: 1,5 Kgf/cm^2; constanta dielectrică, 50 Hz: 2,82; rigiditatea dielectrică: 20 KW/mm.

d. Elaborare epruvete Pentru o primă examinare a comportării biomecanice la forţe similare cu cele din cavitatea orală au fost realizate un număr de epruvete, sub formă de plăci subţiri dreptunghiulare, cu dimensiunea longitudinală de 40 mm, lăţimea de aproximativ 20 mm şi grosimea între 1,8 şi 2,5 mm. Din acestea s-au executat epruvete de tracţiune, asociind răşina acrilică convenţională cu diverse forme de armare având capetele armate cu plăci de aluminiu lipite cu adeziv de tip cyanoacrylat.

e. Testarea epruvetelor la tracţiune Încercările s-au făcut pe o maşină *HEKERT 50* (pe scara de 10 kN) şi pe o maşină *Textenser* (de forţă maximă 500 N).

f. Testarea epruvetelor la forfecare Epruvetele de forfecare au fost executate pe un dispozitiv special conceput, care s-a montat în maşina de frezat, poziţia sa fiind controlată iniţial cu ajutorul unui comparator cu cadran pentru a asigura perpendicularitatea/paralelismul suprafeţelor pe traiectoriile muchiilor dispozitivului de aşchiere, în timpul deplasărilor mesei/capului maşinii. Încercarea la forfecare pură este un procedeu propus de *Nicolae Iosipescu*. Epruveta şi procedeul lui Iosipescu, dezvoltate în principal pentru studiul metalelor, au fost extinse ulterior la materiale compozite de către Adams şi Walrath de la Universitatea Wyoming Solicitarea epruvetelor s-a făcut în aşa fel încât să nu se ajungă la rupere, iar viteza de încărcare (creşterea forţei a fost mai mică de 3 N/sec) să asigure compensarea fluajului şi să permită comanda precisă a maşinii (oprirea maşinii pentru citirea deformaţiei). Determinarea modulului de elasticitate longitudinal (E) şi coeficientului Poisson este o etapă absolut necesară în cadrul etapei de modelare matematică bidimensională a diferitelor structuri ale bazei protezelor totale evaluând transmiterea tensiunilor la cele două componente esenţiale ale câmpului protetic osul şi mucoasa acoperitoare (6).

În figura 2 este redată imaginea unei epruvete de forfecare, cu componentele corespunzătoare.

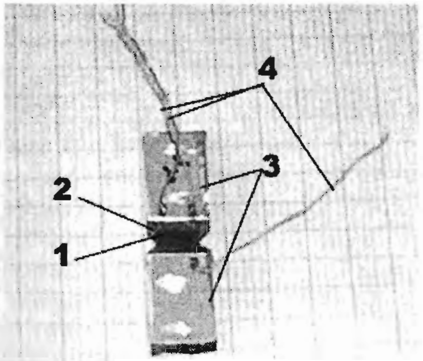


Fig. 2. Epruveta de forfecare : 1-rozeta de forfecare ; 2-epruveta ; 3-armături din aluminiu ; 4-cabluri pentru conectarea în puntea tensometrică de măsură

g. *Evaluarea aderenţei levurilor de Candida albicans* S-a utilizat saliva artificială AFNOR, conform standardelor franceze (7), la care s-au adus unele îmbunătăţiri. Saliva a fost inoculată cu levuri de *Candida albicans*, tulpini izolate dintr-un caz de stomatită protetică (10^3 levuri/ mm^2). În 5 recipiente au fost introduse epruvetele realizate, incubate la 36, timp de 72 ore. Ulterior au fost introduse în revelator de placă dentară, clătite cu apă pură, uscate, apoi reclătite. La componentele de baza ale salivei AFNOR - NaCl 0,70 g/L, KCl 1,20 g/L, Na_2HPO_4 0,26 g/L, $NaHCO_3$ 1,50 g/L, KSCN 0,33 g/L, Uree 1,35 g/L - s-a adăugat glucoza 5 g/l şi peptona din cazeină.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele obţinute ulterior supunerii la forţele de tracţiune vizează comportamentul biomecanic în deplin acord cu structura epruvetelor (fig. 3)

Ulterior examinării traseelor de rupere a epruvetelor de tracţiune se remarcă următoarele aspecte :

- ruperea fragilă (lipsa deformaţiilor plastice care preced ruperea) a tuturor epruvetelor.
- materialele nearmate au prezentat secţiuni de rupere transversale, uşor ondulate în raport cu direcţia forţei.
- materialele armate (asimetric) au cedat în zonele fără armare (fisurile pornind, de obicei, de la orificiul executat în capetele de prindere). Fisurile produse în zonele cu armătură au avut direcţii : paralele cu fibrele de armare, la epruveta reprezentată de acrilat, copolimer M88, ramorsată cu fibre de polietilenă şi transversal pe fibrele de armare : I (acrilat şi fibre de polietilenă dispuse aleatoriu), II (acrilat, fibre de polietilenă dispuse longitudinal), III (acrilat, plasă metalică) (fig. 4).

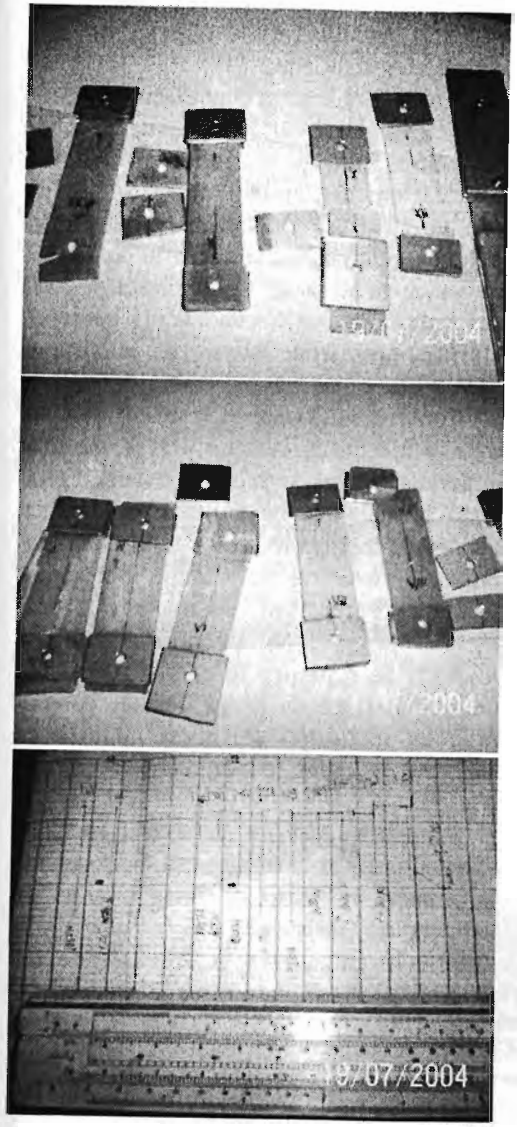


Fig. 3. Epruvetele de tracţiune şi fişa de calcul

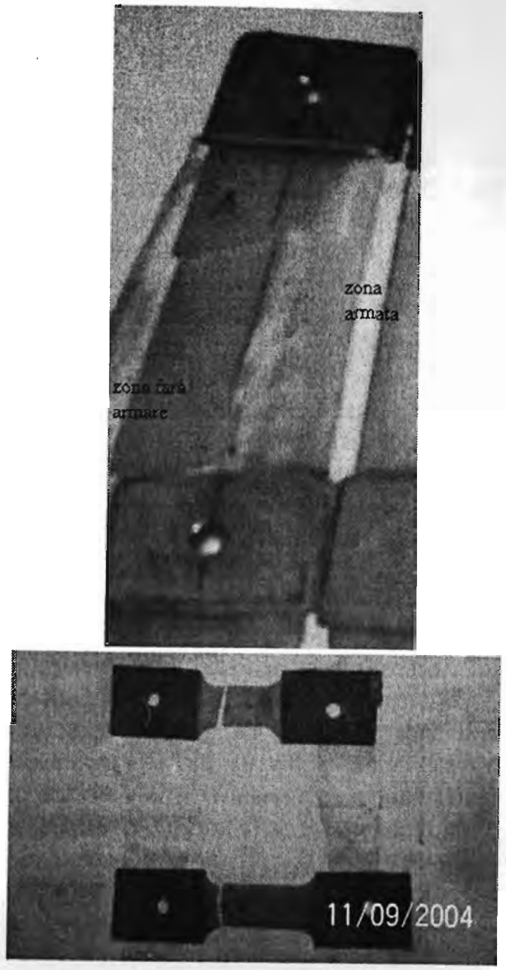


Fig. 4. Aspecte ale liniei de fractură ale epruvetelor

- cedarea materialului de bază a fost urmată de preluarea sarcinii de către armătură : deformaţiile mici (elastice) ale acrilatului nu au fost simultane cu deformaţiile materialelor de armare. Fibrele de polietilenă sunt realizate din fire răsucite, prezentând un modul de elasticitate mult mai mic decât cel al răşinii acrilice, în special datorită ondulaţiilor firelor. La materialul armat cu plasă metalică s-a observat fisurarea răşinii perpendicular pe direcţia forţei, armătura metalică suferind o deformaţie insesizabilă. Epruveta armată cu plasă metalică s-a rupt în zona de prindere, prin cedarea adezivului cu care s-au lipit taburile.

Ruptura totală transversală a epruvetelor nearmate comparativ cu cele a căror structură a fost ramforsată, prezentă în studiul derulat este confirmată în literatura de specialitate de cercetările realizate de N'Dindin (5) pe epruvete realizate din polimetacrilat de metal armate cu fibre de carbon, comparative cu cele neramforsate.

Observaţiile efectuate cu ocazia încercărilor preliminare (rupere fragilă, lipsa deformaţiilor plastice) sugerează faptul că structura epruvetelor nu a suferit modificări esenţiale.

Cea mai bună rezistenţă la forţa de tracţiune a fost remarcată în cazul epruvetei din acrilat, ramforsată cu fibre de polietilenă dispuse longitudinal (4) precum şi în cazul epruvetei din acrilat, urmate de armarea metalică a acrilatului. Remarcăm faptul că prezenţa M88-copolimer de anhidridă maleică metacrilat de metil creşte rezistenţa epruvetei armate cu plasă metalică, ceea ce indică o augmentare a gradului de adezivitate între cele două structuri, însă scade rezistenţa acrilatului.

Este necesar să remarcăm superioritatea în ce priveşte rezistenţa epruvetei la care plasa metalică a fost turnată, ulterior adaptării machetei în ceară, comparativ cu epruveta la care ramforsarea s-a realizat prin intermediul plasei metalice prefabricate.

Un aspect important este reprezentat de rezistenţa epruvetei ce prezintă structură tip sandwich, explicată datorită aderenţei foarte bune a componentei siliconice atât la plasa metalică cit şi la acrilat, finalitate la care contribuie semnificativ şi agentul de cuplare.

Rezultate negative din punct de vedere al aderării *Candidei* s-au remarcat la epruvetele ce aveau în compoziţie copolimerul AM88, M88 şi epruvetele armate cu polietilenă dispusa longitudinal şi aleatoriu. Aceste rezultate semnificativ negative se bazează pe efectul antibacterian al celor 2 copolimeri elaboraţi la Institutul de Chimie Macromoleculara "Petru Poni" Iaşi. Din literatura de specialitate se cunoaşte faptul că toţi copolimerii anhidridei maleice şi derivaţii lor au proprietăţi bioactive.

În contextul celor enunţate anterior era de aşteptat ca cei doi copolimeri să inducă aceste proprietăţi. Important de consemnat este faptul că de cei doi copolimeri studiaţi pot fi legate grupări de tip eugenol şi timol cu efect antibacterian, realizând sisteme de polimeri cu eliberare controlată de substanţe antibacteriene.

Structura chimică a copolimerului AM88 în prezenţa grupărilor de carboxilat de sodiu ce conferă caracter de polielectrolit influenţează acţiunea antimicrobiană. Diferenţele de structură chimică ale celor 2 copolimeri sunt vizibile şi în cadrul comportamentului biomecanic. Copolimerul pe bază de maleat de sodiu conduce la structuri elastice, proprietate extrem de importantă pentru elementul finit.

Comparând depunerea levurilor de Candida la nivelul epruvetelor acrylat-mollosil şi acrylat-silicon, se remarcă depunerea intensă la nivelul molosilului comparativ cu depunerea discretă la nivelul siliconului elaborat la Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi. Acest aspect esenţial propune utilizarea siliconului ca material de căptuşire în cadrul procesului de reoptimizare de lungă durată, comparativ cu mollosilul ale cărui indicaţii se regăsesc în cadrul condiţionărilor tisulare (fig. 5).

Proprietăţi speciale, de interes ale polisiloxanilor: stabilitate termică, performanţe la temperaturi joase şi efecte minime de temperatură, rezistenţă bună la radiaţii UV, proprietăţi antiadezive şi activitate de suprafaţă, permeabilitate mare la gaze, comportare bună la umezeală, antifricţiune şi lubrifiere, hidrofobicitate şi inerţie fiziologică, stabilitate la forfecare, forţe intermoleculare slabe, proprietăţi dielectrice excelente, volatilitate scăzută la mase moleculare mari şi volatilitate mare la mase moleculare joase .

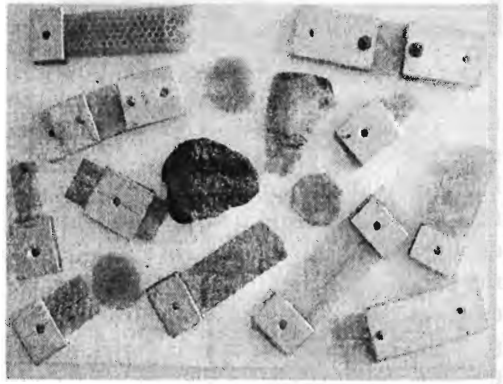


Fig. 5. Aspecte ale aderenţei levurilor candida

Ca urmare a proprietăţlor speciale pe care le prezintă, nu există domeniu în care siliconii să nu-şi fi găsit utilizare, de la medicină la aerospaţial.

CONCLUZII

1. Epruveta care a fost supusă unei forţe maxime de rupere a fost cea din acrilat armată cu fibre de polietilenă, dispuse longitudinal (F= 1750 N).
2. Epruvetele realizate din acrilat în combinaţie cu cei doi copolimeri au cedat la o forţă de rupere de 1650 N în cazul acrilat + M88 + plasă metalică.
3. Rezultate satisfăcătoare s-au înregistrat în cazul combinării AM 88 + acrilat în proporţie de 3/1.
4. Prezenţa M88-copolimer de anhidridă maleică metacrilat de metil creşte rezistenţa epruvetei armate cu plasă metalică, ceea ce indică o augmentare a gradului de adezivitate între cele două structuri, însă scade rezistenţa acrilatului.
5. Este necesar să remarcăm superioritatea în ce priveşte rezistenţa epruvetei la care plasa metalică a fost turnată, ulterior adaptării machetei în ceară, comparativ cu epruveta la care ramforsarea s-a realizat prin intermediul plasei metalice prefabricate.
6. Un aspect important este reprezentat de rezistenţa epruvetei ce prezintă structură tip sandwich, explicată datorită aderenţei foarte bune a componentei siliconice atât la plasa metalică cât şi la acrilat, finalitate la care contribuie semnificativ şi agentul de cuplare.
7. În cadrul efectului antibacterian epruvetele ce au în structura lor cei doi copolimeri AM88 şi M88 deţin rezultate optime, constatându-se un număr redus de levuri pe suprafaţa lor.
8. Depunerea levurilor de candida la nivelul acrylat-mollosil este semnificativă comparativ cu structura acrylat-silicon pe a cărei suprafaţă depunerea bacteriana a fost extrem de redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. Chitanu GC, Popescu I, Carpov A. ICMPP Synthesis and characterization of maleic anhydride copolymers and their derivatives. Synthesis and characterization of statistic maleic anhydride – methyl methacrylate copolymers. *Rev Roum Chim* 2007 ; 52 (1-2) : 135-141.
2. Forna NC, Burlui V. *Clinical Guidelines and Principles în the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iaşi : Ed. Apollonia, 2001, 470-477.
3. FornaNC. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentaţie*. Iaşi : Ed. Demiurg, 2007, 25-26.
4. FornaNC, AntoheME. *Reabilitarea pierderilor de substanţă*. Iaşi : Ed. Demiurg, 2007, 180-186.
5. Goldberg AJ, Freilich MA. An innovate preimpregnated glass fiber for reinforcing composites. *Dent Clin N Am* 1999 ; 43 : 127-133.
6. Miettinen VM, Narva KK, Vallittu PK. Water sorption, solubility and effect of post-ciring of glass fibre reinforced polymers. *Biomatherials* 1999 ; 20 : 1187-1194.
7. Ertaş N. Water sorption and dimensional changes of denture base polymer reinforced with glass fibers în continuous unidirectional and woven form. *Int J Prostodont* 2000 ; 13 (6) : 487-493.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

COMPORTAMENTUL BIOMECANIC AL PROTEZELOR ORO-MAXILO-FACIALE

Agnes-Mihaela Crăciun, Magda-Ecaterina Antohe, Cătălina Garbea , Norina-Consuela Forna
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţial Întinse

BIOMECHANICAL BEHAVIOUR OF ORO-MAXILLOFACIAL PROSTHESES (Abstract): The tumor pathology resulted in substance losses and the traumas at facial level are only several aspects that mark patients in a mutilating way, modifying significantly and sometimes irreversibly their behaviour, turning them from active, social people into isolated ones. A prosthesis and so much the more an obturator shall not be worn unless they remake the lost functions and are accepted by the sick person from the psychic viewpoint. The final goal of treatment follows the improvement of sick person's life quality and represents a psychological support both for them and their family. The losses of intra-oral substance are solved in the clinical register by means of augmentation biomaterials of the Bio Oss type. As for the losses of extra-oral substance, they are solved following the mathematical modeling by applying simple pressure at the prosthesis level or by fixing the prosthesis with four magnets that were attached beforehand to the bone. The substance losses represent a complex pathology, the contribution of the filling materials, the prosthetic means correlated to the particularity of the clinical case are essential for a successful clinical finality. We may not speak of a successful prosthetic implant if we do not pay a special attention to the mucous-bony deficit by specific prosthetic techniques. **Key words**: LOSS OF SUBSTANCES, EPITHESIS, TRAUMA, BIOCOMPATIBILITY

Pierderile de substanţă în teritoriul oro-maxilo-facial reprezintă o entitate clinică complexă cu profund impact asupra stării generale a pacientului, cât şi asupra inserţiei sale sociale, transformându-l de multe ori într-un adevărat damnat al izolării.

Cauzele declanşatoare ale pierderilor de substanţă sunt reprezentate în cea mai mare parte de traumatisme, de ablaţiile posttumorale, de despicaţiile maxilo-labio-faciale.

Patologia tumorală soldată cu pierderi de substanţă, traumatismele de la nivel facial, sunt doar câteva aspecte ce îşi pun amprenta într-un mod mutilant asupra pacienţilor, modificându-le semnificativ şi uneori ireversibil comportamentul, transformându-i din persoane active, sociale, în persoane izolate (1).

O proteză şi cu atât mai mult un obturator, nu vor fi purtate decât dacă vor reface funcţiile pierdute şi vor fi acceptate din punct de vedere psihic de către bolnav. Scopul final al tratamentului urmăreşte ameliorarea calităţii vieţii bolnavului şi un suport psihologic, atât pentru el cât şi pentru familia sa.

În ultimii ani au fost realizate progrese majore fiind posibil ca într-un viitor *nu* prea îndepărtat să se realizeze proteze maxilofaciale foarte asemănătoare structurilor naturale, care să reziste mai mult timp (3).

Abordarea terapeutică este complexă, reunind de cele mai multe ori reconstrucţiile chirurgicale cu epitezele, acele substitute protetice ce completează pierderea de substanţă şi redau naturaleţea faciesului mutilat (4). Reabilitarea pierderilor de substanţă are un traseu ascendent, pornind de la defecte limitate intraoral, la aspecte ce îmbracă un caracter crescendo cu perturbarea funcţiilor sistemului stomatognat, fără a eluda două forme bine delimitate respectiv procesele de resorbţie şi atrofie mutilante ce antrenează modificări faciale grave şi absenţa unui capital osos marcant, datorat ablaţiei de tumori (5).

SCOPUL

Prezentul studiu are în vedere identificarea modalităţilor de reabilitare orală în teritoriul oro-maxilo-facial în acord cu particularitatea cazului clinic şi etiologia pierderilor de substanţă.

Activitatea ştiinţifică derulată respectă obiectivele previzionate în planul iniţial, focalizându-se pe definitivarea modelărilor matematice în deplin acord cu situaţiile clinice reale ale unui lot de pacienţi diagnosticaţi cu pierderi de substanţă, de diferite întinderi ancorate în teritoriul intra sau extra oral, soluţionarea acestora şi biomaterialele implicate fiind diferită.

În egală măsură, această etapă este consacrată aplicaţiilor clinice, atât biomaterialele siliconice analizate cât şi situaţiile clinice fiind modelate prin metoda elementului finit.

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Pierderile de substanţă intraorale

Pentru reconstrucţia tridimensională a diferitelor tipuri de pierderi de substanţă maxilo-faciala intra şi extra orale a fost utilizat programul universal Amira pentru reconstrucţii 3D pentru orice tip de Computer Tomograf.

S-a realizat o simulare 3D în timp real a protezei mandibulare flexibile pentru a observa dispersia forţelor exercitate pe întreaga suprafaţă a câmpului protetic edentat din cavitatea orală a pacientului sub acţiunea forţelor masticatorii şi cuantificarea tensiunilor la nivelul suportului muco-osos.

Pe baza deplasărilor, se determină tensiunile din baza protezei parţial acrilice flexibile precum şi tensiunile de la nivelul suportului muco-osos, ce se reflectă în dinamica procesului de resorbţie şi atrofie.

2. Pierderile de substanţă extraorale

Cazul următor ne ancorează în teritoriul protezelor maxilo-faciale. Pacientul prezintă o pierdere de substanţă accentuată cu interesarea zonei orbitare, a regiunii nazale, extinzându-se şi în regiunile zigomatică şi geniană. Într-un prim tip CT-ul pacientului a fost scanat şi s-a realizat analiza prin element finit a cazului clinic.

Acest tip de modelare îşi propune să pună în evidenţă distribuţia de tensiuni de la nivelul osului pentru două cazuri:

- sprijinirea simplă a protezei maxilo-faciale
- fixarea protezei maxilo-faciale cu patru magneţi.

Se pleacă de la un craniu care nu are defect de masă osoasă. Ulterior, se extrage virtual masa osoasă care a fost, *în mod real*, îndepărtată chirurgical (fig. 1).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Modelări matematice şi aplicaţii clinice pentru pierderile de substanţă intraorale

Dispersia forţelor la nivelul suportului muco-osos este în deplin acord cu forţa masticatorie generată de dentiţia naturală, de diferitele tipuri de restaurări fixe precum şi de protezările mobile ce induc tensiuni reduse la nivelul arcadei anatogoniste, prezenţa materialului *siliconic* propus de noi ca şi material de căptuşire a acestor tipuri de protezări ulterior perfectării mecanismului de adeziune între cele două biomateriale conducând în deplin acord cu respectarea principiului biomecanic la diminuarea presiunilor la nivel muco-osos. O frecvenţă mare a cazurilor analizate se regăsesc

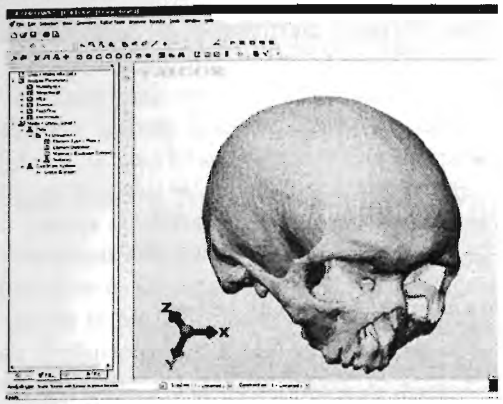


Fig. 1. Craniul în care s-a îndepărtat virtual masă osoasă

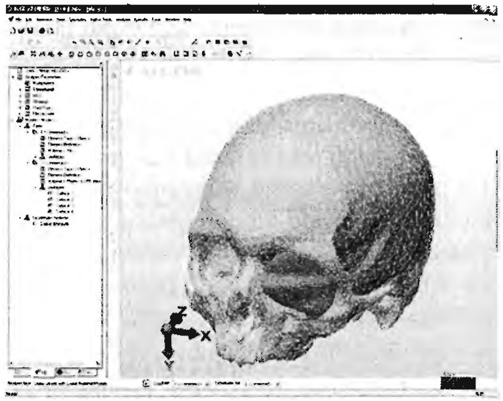


Fig. 2. Aplicarea protezei maxilo-faciale

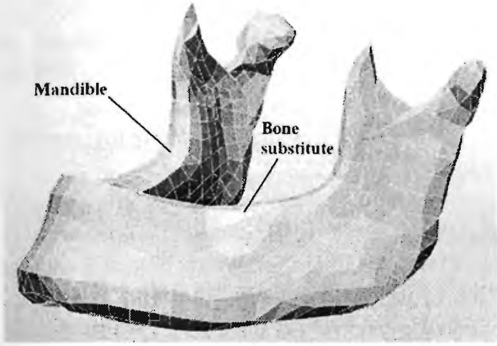


Fig. 3.

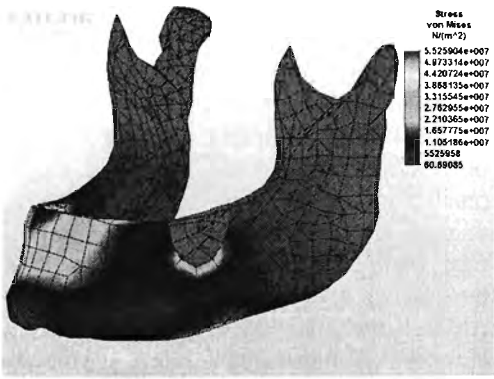


Fig. 4.

ca pierderi de substanţă la nivel mandibular, analiza prin element finit relevând concentratori de tensiuni la nivelul marginilor defectului de substanţă (fig. 3).

Aspecte ale modelării matematice a unei pierderi de substanţă la nivel mandibular, cu evidenţierea influenţei acţiunii factorului muscular asupra viitoarei reconstrucţii (fig. 4).

2. Modelarea matematică şi aplicaţii clinice în pierderile de substanţă extraorale

Primul caz analizat este cel al sprijinirii simple a protezei maxilo-faciale. Se consideră că presiunea acţionează uniform cu o valoare de 20 Pa. Se impun condiţiile de material pentru os, ţesut moale, cauciuc siliconic şi acrilat. Se dă comanda Analyse, starea de tensiune rezultată fiind ilustrată în fig. 5.

În figura anterioară se poate observa că starea maximă de tensiuni, de aproximativ 2,5 Pa se întâlneşte la contactul dintre implant şi os, valoare fiind prea mică pentru a irita pielea cu care vine în contact (tensiunea de iratiabilitate a pielii fiind de 2 MPa), dar foarte mică pentru os. Luând în considerare faptul că structurile musculare nu au fost rezecate, acţiunea acestora poate încărca suficient osul astfel încât să nu existe resorbţie osoasă.

Al doilea caz este cel al fixării implantului cu patru magneţi care, în prealabil, au fost ataşaţi de os. Simularea unei astfel de fixări se face prin aplicarea unor forţe punctuale cu valoarea de 10 N (fig. 6). Forţa de atracţie dintre magneţii ataşaţi de os şi cei fixaţi pe implant, nu trebuie să fie mare, pentru a fi posibilă toaleta zonei afectate.

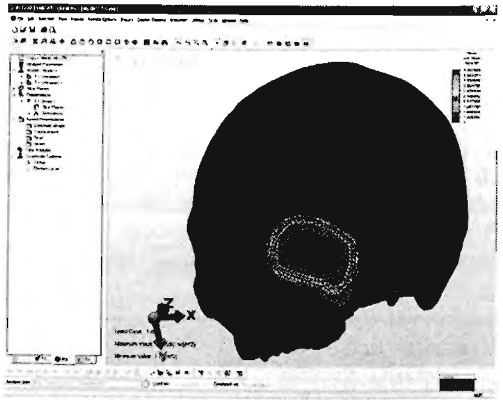


Fig. 5. Distribuţia de tensiuni pentru cazul sprijinirii simple a implantului

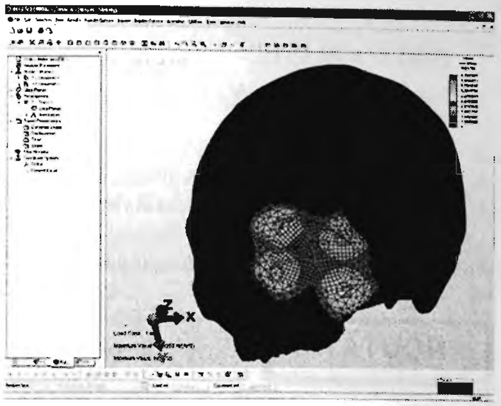


Fig. 6. Aplicarea forţelor care simulează fixarea implantului cu magneţi

În acest caz, distribuţia de tensiuni este circulară în jurul punctelor de fixare, cu o valoare maximă de 4,57 Pa. Aşa cum s-a specificat anterior, şi această tensiune este sub gradul de iratibilitate a ţesutului dermic iar pentru os este o tensiune care permite o încărcare care să permită o regenerare corectă a acestuia.

CONCLUZII

Reabilitarea orală a pierderilor de substanţă presupune un algoritm complex în deplin acord cu particularitatea cazului clinic.

Finalitatea cazului clinic este în deplin acord cu biomaterialele utilizate, preponderent materialele siliconice, fără a eluda rolul biomaterialelor de comblare. Etapele de modelare matematică individualizate fiecărui caz clinic sunt deosebit de importante în alegerea finală a soluţiei terapeutice.

Simularea situaţiilor clinice reale ulterior aportului computer tomografului, ale cărui imagini au fost prelucrate prin intermediul programului universal de reconstrucţie 3D Amira, asociat cu discretizarea protezelor mobile din acrilat flexibil cu ajutorul programului Gambit 6.6.0, constituie o etapă deosebit de importantă în evaluarea gradului de resorbţie şi atrofie la nivelul crestelor edentate, proces ai cărui parametri sunt influenţaţi de un cumul factorial cu profund impact în finalitatea clinică.

Căptuşirea protezelor flexibile cu siliconul de rezilienţă medie conduce la o diminuare a forţelor induse de protezarea flexibilă de sine stătătoare, aspect ce se reflectă în diminuarea până la anularea presiunilor masticatorii, a căror valoare este diferită în funcţie de tipul de ocluzie al pacientului, tipul de arcadă antagonist, un rol important revenind tipului de restaurare, când aceasta se regăseşte ca şi soluţie terapeutică.

Pierderile de substanţă intraorale asociate proceselor de resorbţie şi atrofie au o soluţionare clinică optimă prin intermediul protezărilor flexibile, la care s-a interpus un strat siliconic, ulterior perfectării proceselor de adeziune, realizate pentru prima dată pe teritoriul medicinii dentare în plan naţional, ceea ce conduce la o oprire a fenomenelor existente.

Modelarea matematică a situaţiilor clinice reale oferă datele optime alegerii de elecţie a soluţiei de tratament în deplin acord cu parametrii ce caracterizează pierderea de substanţă, tipul de biomaterial implicat în structura substitutului protetic, în cazul protezelor maxilo-faciale un rol important revenind mijloacelor de fixare.

BIBLIOGRAFIE

1. Forna NC, Burlui V. *Clinica şi terapia pierderilor de substanţă maxilo-facială*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2001
2. Forna NC. *Evaluarea stării de sănatate afectate prin edentaţie*. Iaşi: Ed. Demiurg, 2007, 25-29.
3. Forna NC, Antohe ME. *Reabilitarea pierderilor de substanţă*. Iaşi: Ed. Demiurg, 2007, 180-186.
4. Koffi NJ, Le Bars P, Guimelli B. Prethese complete et chirurgie plastique du plancheu bucale. *Chir Dent Fr* 2001; 1053: 59-63.
5. Taylor TD. *Clinical maxillo-facial prosthetics*. Chicago: Quintessence publishing, 2000.

NOUTĂŢI

INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ ŞI DIFERITELE CAUZE DE DECES

Cele mai importante legături dintre Indicele de Masă Corporală (IMC) şi diferitele cauze de deces pot fi puse în evidenţă prin studii prospective pe termen lung, care includ un număr ridicat de subiecţi. *Prospective Studies Collaboration* şi-a propus să investigheze aceste posibile asociaţii prin cumularea datelor din mai multe studii de profil. A fost astfel realizată o analiză integrată asupra IMC de referinţă *vs.* mortalitate din 57 de studii prospective, care au inclus 894.576 participanţi, majoritatea din Europa de Vest şi din America de Nord (61% [n=541.452] bărbaţi, cu o medie a vârstei de includere de 46 (DS=11) de ani, o mediană a anului de includere 1979 [IQR=1975-1985] şi o medie a IMC de 25 [DS=4] kg/m^2). Evaluările efectuate au fost adaptate în funcţie de vârstă, sex, obiceiul de a fuma şi de nivelul de studii al subiectului. Pentru a limita cauzalitatea inversă, primii 5 ani ai perioadei de monitorizare au fost excluşi, lăsând 66.552 de decese din cauze cunoscute pe o perioadă medie de alţi 8 (DS=6) ani de monitorizare (vârsta medie la deces fiind de 67 [DS=10] ani, din următoarele cauze: afecţiuni vasculare 30.416, diabet, afecţiuni renale sau hepatice 2.070, neoplazii 22.592, afecţiuni respiratorii 3.770, alte cauze 7.704). La ambele sexe mortalitatea a fost mai mică când IMC-ul a variat între 22,5 şi 25 kg/m^2. Dincolo de această valoare de 25 kg/m^2 au fost identificate doar asociaţii pozitive între diferite cauze şi valorile IMC, asociaţia cea mai puternică fiind între fumat şi valorile cele mai mari ale IMC. Fiecare creştere de 5 kg/m^2 a IMC fiind însoţită de o creştere medie cu 30% a mortalităţii generale. Valorile IMC mai mici de 22,5 kg/m^2 s-au asociat negativ cu rata mortalităţii generale, mai ales din cauza corelaţiilor negative cu afecţiunile respiratorii şi cu cancerul pulmonar. Aceste corelaţii inverse au fost mult mai puternice la fumători comparativ cu cei care nu fumează, în ciuda faptului că numărul de ţigări fumate nu influenţează semnificativ valoarea IMC. Deşi alte evaluări antropometrice (circumferinţa abdominală, raportul dintre circumferinţa abdominală şi circumferinţa şoldurilor) ar putea aduce informaţii în plus pentru IMC şi invers, acest indice rămâne în sine o modalitate de anticipare foarte puternică pentru mortalitatea generală atât sub, cât şi peste intervalul 22,5-25 kg/m^2. Creşterea progresivă a ratei de mortalitate peste aceste valori se datorează în principal bolilor vasculare şi are probabil un determinism multiplu. La valori de 30-35 kg/m^2 mediana duratei de supravieţuire se diminuează cu 2-4 ani; la valori de 40-45 kg/m^2 se reduce cu 8-10 ani (fiind comparabil cu efectele fumatului). Mortalitatea asociată valorilor IMC de sub 22,5 kg/m^2 se datorează în principal bolilor asociate fumatului, fenomenul nefiind însă în totalitate explicat (Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009; 373 (9669): 1083-1096).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

INFLUENŢA TERAPIEI RESTAURATIVE ASUPRA PARODONŢIULUI MARGINAL

Alexandrina Lizica Dumitrescu[1], Silvia Teslaru[2], Veronica Mocanu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
1. Disciplina de Parodontologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2. Disciplina de Parodontologie
3. Cabinet Medical Individual Bucureşti

THE INFLUENCE OF RESTORATIONS ON PERIODONTAL HEALTH (Abstract): Dental caries and restorations in proximal tooth surfaces often impinge upon the periodontal biological health. This study examines whether these factors may contribute to risk for alveolar bone loss. **Methods**: Approximal tooth surfaces of 96 teeth in 40 patients were evaluated on panoramic radiographs for alveolar bone loss, restorations and caries. **Results**: Higher values of alveolar bone loss were observed in molars and on the right side of patients. Where a caries/restorative event had occurred in the inter-proximal tooth surface bone loss at the corresponding teeth was approximately twice more than in the omologous non-treated tooth. Increased number of furcations was also observed in molars with caries/restorations. **Conclusions**: Site-specific periodontal bone loss due to dental caries or restorative events occurs in adults. **Key words**: ALVEOLAR BONE LOSS, RESTORATIONS, PANORAMIC RADIOGRAPHS

În ultimii 40 de ani, numeroase studii au evaluat efectele plasării marginilor restaurărilor coronare, ale integrităţii suprafeţei restaurărilor şi a tipului de material folosit în restaurările odontale şi protetice asupra statusului parodontal (1,2,3). Fără îndoială, restaurările coronare realizate deficitar pot creşte retenţia plăcii bacteriene şi/sau pot afecta starea de sănătate parodontală (4,5). Studiul de faţă şi-a propus să evalueze gradul în care aceşti factori restauratori pot contribui la resorbţia osoasă alveolară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Datele au fost colectate dintr-un număr de 40 fişe stomatologice complete, însoţite de radiografii dentare adecvate (ortopantomografii şi radiografii retrodentoalveolare). Lotul de studiu a fost constituit din 26 de femei şi 14 bărbaţi, cu vârste cuprinse între 21 şi 62 de ani, fără afecţiuni generale care să influenţeze negativ statusul parodontal.

S-au realizat măsurători ale resorbţiei osoase alveolare pe radiografiile panoramice (media măsurătorilor pe faţa mezială şi distală, exprimate în pixeli), s-a consemnat existenţa coroanelor dentare şi a obturaţiilor, a leziunilor interradiculare şi a tratamentelor endodontice la un număr de 96 de dinţi; s-a comparat gradul de afectare osoasă la dinţii cu punţi dentare mai vechi de 3 ani, comparativ cu omologii lor indemni.

Statistica descriptivă şi analiza statistică s-a realizat cu ajutorul soft-ului statistic

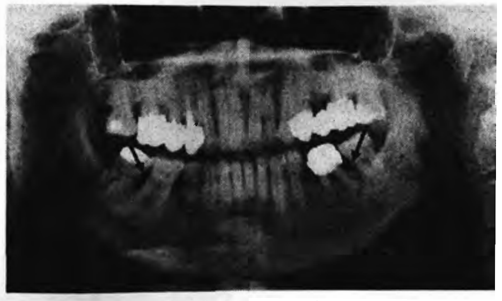


Fig. 1. La nivelul lui 46 şi 36 resorbţii osoase verticale şi afectarea zonei interradiculare, mai importantă la molarul cu tratament coronar restaurativ

SPSS 13.0, Inc., Chicago, USA. Compararea loturilor s-a realizat cu ajutorul testului *t* nepereche, a testului ANOVA şi a testului hi pătrat (χ^2). Valorile *P* mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

REZULTATE

Pe radiografiile panoramice, la dinţii cu tratamente restaurative s-a constatat o resorbţie osoasă alveolară semnificativ mai crescută comparativ cu dinţii indemni (fig. 1, 2, 3).

În ceea ce priveşte aprecierea gradului de îmbolnăvire parodontală, s-au observat resorbţii osoase alveolare semnificativ mai mari la nivelul molarilor, comparativ cu incisivii (P=0,024) şi premolarii (P=0,0094), şi pe partea dreaptă comparativ cu partea stângă a pacienţilor ($P>0,05$) (fig. 4,5).

Analiza detaliată a lotului de studiu privind resorbţia osoasă alveolară la dinţii cu restaurări coronare plastice, cu coroane de înveliş şi tratamente endodontice este prezentată în tabelul II ($P>0,05$).

Analiza molarilor lotului de studiu privind leziunile interradiculare relevă prezenţa acestora în proporţie mai mare la dinţii cu microproteze de acoperire decât la cei cu obturaţii şi în proporţie de 40% la molarii cu tratamente endodontice ($P<0,0001$) (tab. III).

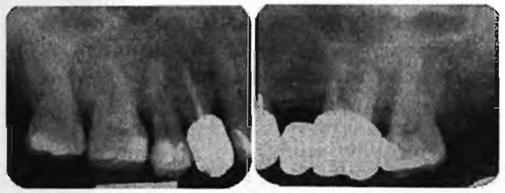


Fig. 2. La nivelul lui 16 şi 26 se pot observa resorbţii osoase semnificativ mai importante la molarul cu tratament coronar restaurativ

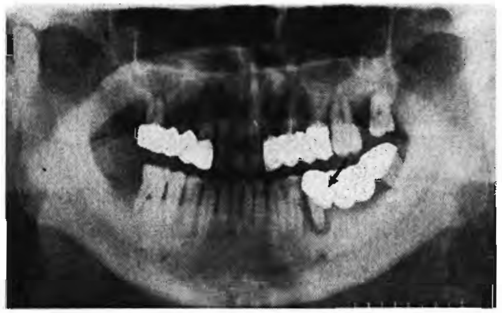


Fig. 3. La nivelul lui 35 se poate observa o evidentă resorbţie osoasă, semnificativ mai importantă decât la premolarul omolog, indemn

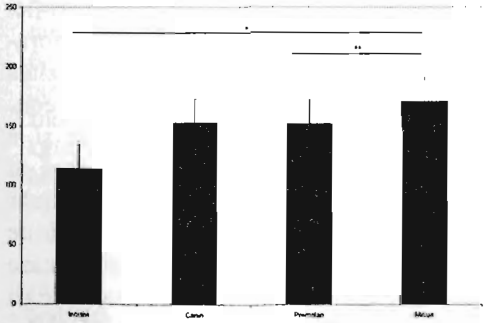


Fig. 4. Reprezentarea comparativă a valorilor medii ale resorbţiei osoase alveolare (RAlv) în funcţie de tipul de dinte(* : P<0,05 ; ** : P<0,01)

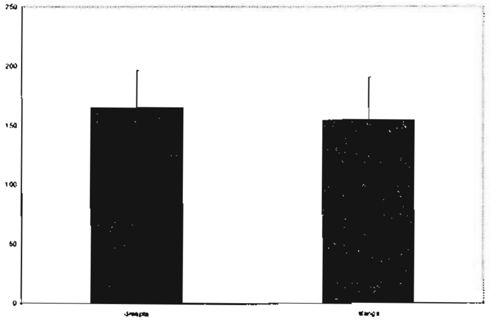


Fig. 5. Reprezentarea comparativă a valorilor medii ale resorbţiei osoase alveolare (RAlv) pe partea stângă şi dreaptă a pacienţilor

TABELUL I

Distribuţia comparativă a Valorilor Medii ale resorbţiei osoase alveolare (RAlv) la cele două loturi (P>0,05)

Lotul de studiu	**RAlv medie ± Dev.Stand.(pixeli)**
Dinţi cu restaurări coronare	162,75±35,12
Dinţi indemni	154,96±32,70

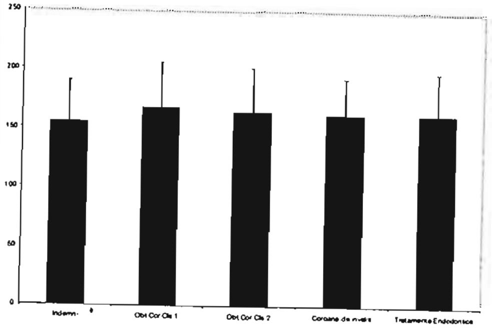


Fig. 6. Reprezentarea comparativă a Valorilor Medii ale resorţiei osoase alveolare (RAlv) la lotul de studiu

TABELUL II

Distribuţia comparativă a Valorilor Medii ale resorbţiei osoase alveolare (RAlv) la lotul de studiu

Lotul de studiu	**RAlv medie ± Dev.Stand. (pixeli)**
Dinţi indemni	162.75±35.12
Dinţi cu obturaţii coronare de clasa 1	167.20±38.47
Dinţi cu obturaţii coronare de clasa a 2a	163.98±37.75
Dinţi cu coroane de înveliş	162.06±30.69
Dinţi cu tratamente endodontice	162.16±35.94

DISCUŢII

Parodontita marginală presupune prin definiţie atât pierderea inserţiei epiteliale, cât şi diminuarea suportului osos şi este însoţită adesea şi de inflamaţie gingivală. Caracteristicile bolii parodontale sunt apreciate cu ajutorul unor indici care exprimă sângerarea gingivală, retracţia gingivală, adâncimea pungilor parodontale, nivelul inserţiei epiteliale (clinical attachment level = CAL), pierderea osoasă (măsurată pe radiografie) (6,7). În studiul nostru am luat în considerare pierderea osoasă alveolară şi nivelul inserţiei epiteliale fiind cele mai exacte şi mai relevante, datorită faptului că pot fi măsurate luând ca reper un punct fix, în timp ce retracţia gingivală, adâncimea pungilor parodontale şi sângerarea gingivală depind în mare măsură de gradul de inflamaţie al ţesuturilor gingivale (8,9).

Resorbţiile alveolare mai mari la nivelul molarilor decât la premolari şi incisivi ar putea fi explicate prin deficienţa realizării igienei în zonele posterioare ale arcadelor dentare. Leziunile mai grave pe partea dreaptă se datorează, probabil la fel, dificultăţilor de realizare a periajului pe această parte, pacienţii luaţi în studiu fiind în majoritate

TABELUL III

Distribuţia comparativă a existenţei leziunilor interradiculare la cele două loturi (molari)

Lotul de studiu	**Leziuni interadiculare**	
	Nu	**Da**
Dinţi indemni	100%	-
Dinţi cu obturaţii coronare de clasa 1	76%	24%
Dinţi cu obturaţii coronare de clasa a 2a	92%	8%
Dinţi cu coroane de înveliş	40%	60%
Dinţi cu tratamente endodontice	60%	40%

dreptaci.

Prezenţa leziunilor interradiculare în procente semnificativ mai mari (60%) la dinţii ce au coroane de înveliş se corelează cu datele din literatură, la fel ca şi proporţiile mici de leziuni interradiculare la dinţii indemni, cu obturaţii şi tratamente endodontice (1,8).

Rezultatele studiului demonstrează necesitatea realizării unor tratamente corecte de reconstituire a structurii dentare, cu o bună adaptare în sens axial şi transversal, pentru a evita declanşarea şi progresia parodontitelor marginale, obiectivate radiografic prin resorbţii osoase alveolare.

CONCLUZII

În studiul nostru s-au observat resorbţii osoase alveolare semnificativ mai mari la nivelul molarilor comparativ cu incisivii şi premolarii şi pe partea dreaptă comparativ cu partea stângă a pacienţilor. La dinţii cu tratamente restaurative s-a constatat pe radiografiile panoramice o resorbţie osoasă alveolară semnificativ mai crescută comparativ cu dinţii indemni. Nu s-au evidenţiat diferenţe semnificative privind resorbţia osoasă alveolară la dinţii cu restaurări coronare plastice, cu coroane de înveliş sau tratamente endodontice. Molarii acoperiţi cu coroane de înveliş au un număr semnificativ mai mare de leziuni interradiculare comparativ cu molarii indemni.

BIBLIOGRAFIE

1. Schätzle M, Lang NP, Ĺnerud Ĺ, Boysen H, Burgin W, Loe H. The influence of margins of restorations on the periodontal tissues over 26 years. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 57-64.
2. Broadbent JM, Williams KB, Thomson WM, Williams SM. Dental restorations : a risk factor for periodontal attachment loss ? *J Clin Periodontol* 2006 ; 33 : 803-810.
3. Gracis S, Fradeani M, Celletti R, Bracchetti G. Biological integration of aesthetic restorations : factors influencing appearance and long-term success. *Periodontol 2000* 2001 ; 27 : 29-44.
4. Al-Wahadni AM, Mansour Y, Khader Y. Periodontal response to all-ceramic crowns (IPS Empress) in general practice. *Int J Dent Hyg* 2006 ; 4 (1) : 41-46.
5. Kancyper SG, Koka S. The influence of intracrevicular crown margins on gingival health : preliminary findings. *J Prosthet Dent* 2001 ; 85 (5) : 461-465.
6. Mârţu S, Mocanu C. *Parodontologie clinică*. Iaşi : Ed. Apollonia, 2000, 35-42.
7. Padbury Jr A, Eber R, Wang H-L. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. *J Clin Periodontol* 2003 ; 30 : 379-385.
8. Reitemeier B, Hansel K, Walter MH, Kastner C, Toutenburg H. Effect of posterior crown margin placement on gingival health. *J Prosthet Dent* 2002 ; 87 : 167-72.
9. Dumitriu HT. *Parodontologie*. Bucureşti : Ed. Viaţa Medicală Românească, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

SISTEMELE DISJUNCTOARE - VARIANTĂ BIOLOGICĂ DE TRATAMENT ÎN EDENTAŢIA PARŢIALĂ ÎNTINSĂ

Monica Silvia Tatarciuc, Anca Mihaela Viţalariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Departmentul de Tehnologia Protezelor

RESILIENT ATTACHMENTS - BIOLOGICAL TREATMENT SOLUTION FOR UNILATERAL PARTIALS (Abstract) : The attachments recommended for a unilateral free-end distal extension partial denture assure the comfort for the patient because don't need a cross arch stabilization. One of the most used resilient attachment is represented by FM Hinge (New Anchorvis), an extracoronal, hinge resilient distal extension attachment. It is formed by two elements : a metallic female, designed for adhering into the framework of the denture base and a male, made of fully combustible plastic high fusing for casting to precious and semiprecious alloys. The retention of the denture is due to the friction achieved through the male and female elements. The attachment should also be resilient to transfer stress to the ridge and away from the abutment teeth. Resilient attachments represent a functional, aesthetical and biological solution in unilateral extended edentation. **Key words** : EXTENDED EDENTATION, STRESS BRACKERS, RESILIENT ATTACHMENTS

În perioada actuală, datorită dezvoltării unui arsenal complex de materiale, instrumentar şi aparatură stomatologică, medicina şi tehnica dentară îşi focalizează atenţia spre particularităţile de lucru, pentru a limita inducerea iatrogeniilor. Există o multitudine de elemente speciale clasificate în elemente conjunctoare (cu telescop, cu culise, cu bare de fricţiune) şi elemente disjunctoare (cu sau fără mecanisme de revenire). Folosirea unuia sau a altuia dintre aceste mijloace depinde de circumstanţele clinice.

Ataşamentele de tipul ruptorilor de forţă sunt indicate pentru realizarea de proteze compozite în care, din motive clinice, este necesar un sprijin predominant mucozal şi un sprijin dentar limitat, asigurând stabilitate şi funcţionalitate lucrării protetice. Libertatea de mişcare obligatorie în aceste cazuri se obţine printr-un joc între matrice şi patrice, la care se adaugă o menţinere cuplată în tensiune datorită prezenţei sistemului de arc şi pin.

Spre deosebire de sistemele rigide, nu se realizează un umăr de sprijin pe dinţii stâlpi care ar împiedica mişcarea de înfundare, creând instabilităţi şi posibile daune atât dispozitivului cât şi dinţilor suport. Aceste sisteme sunt formate dintr-o patrice şi o matrice, prin a căror cuplare se obţine o unitate protetică solidă, funcţională, fizionomică şi igienică (1).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta V.I, în vârstă de 48 ani, din Iaşi, s-a prezentat pentru rezolvarea tulburărilor funcţionale complexe induse de instalarea edentaţiei clasa a II-a Kennedy maxilare cu o modificare, protezată parţial, şi edentaţiei mandibulare clasa a II-a Kennedy de etiologie carioasă, neprotezată. În urma examinării clinice şi paraclinice a fost pre-

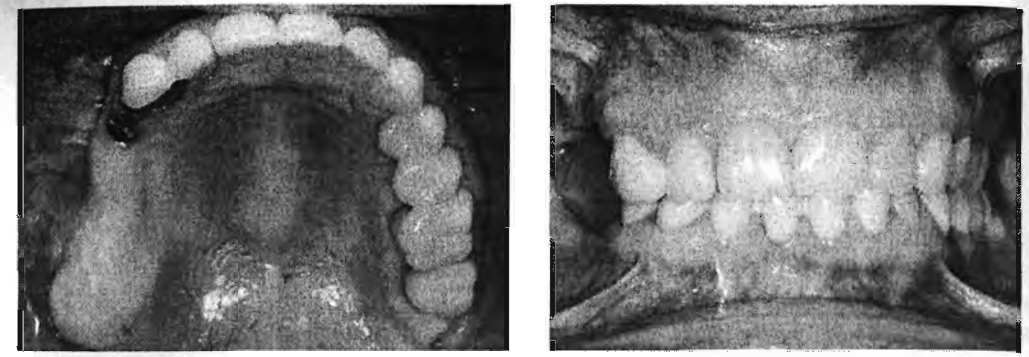


Fig. 1. Aspectul câmpului protetic

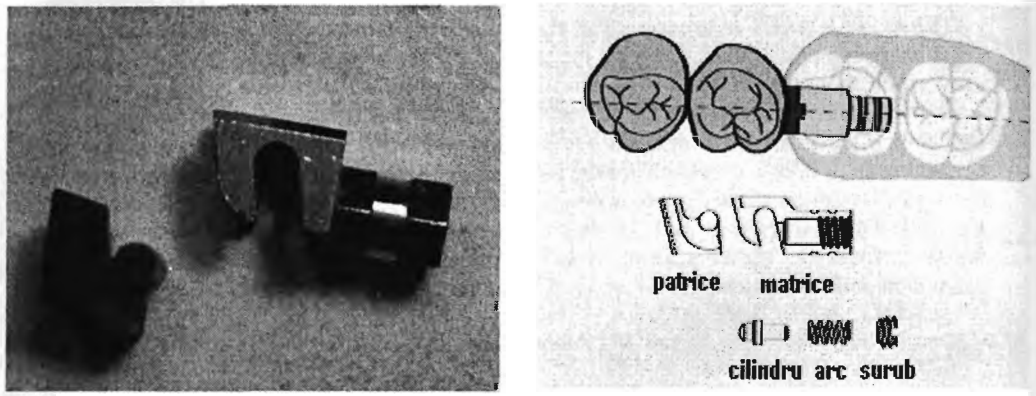


Fig. 2. Balama amortizată FM Hinge

cizat diagnosticul şi s-a stabilit planul de tratament, care a constat în realizarea de proteze adjuncte parţiale cu elemente speciale de menţinere, sprijin şi stabilizare reprezentate de balamale amortizate tip FM Hinge (New Anchorvis).

Alegerea acestui tip de dispozitiv în cazul protezei maxilare a fost justificată de prezenţa pe hemiarcada opusă edentaţiei a unei proteze fixe metalo-compozite, corect adaptate la nivelul jointului dento-protetic şi concordante din punct de vedere al refacerii contactelor dento-dentare prin morfologia ocluzală individualizată. Un alt element clinic care a pledat pentru alegerea acestui tip de design l-a constituit prezenţa torusului palatin proeminent, de formă alungită, cu diametrul mare orientat antero-posterior (2). În cazul edentaţiei mandibulare, prezenţa indicilor clinico-biologici pozitivi şi dezideratele privind starea de confort a pacientului, au pledat pentru utilizarea aceluiaşi sistem de ancorare (fig.1).

Balama amortizată FM Hinge (New Ancorvis)

Folosirea sistemului amortizant garantează rezultate bune; sistemul se bazează mai ales pe sprijinul mucozal si deşi limitează interesarea dentară, asigură totuşi stabilitatea şi funcţionalitatea protezei (3).

Dispozitivul face parte din categoria balamalelor extracoronare pentru proteze scheletate unilaterale şi prezintă un sistem elastic pentru revenirea la poziţia iniţială, în care arcadele dentare nu sunt în contact (4).

Sistemul este alcătuit din două componente : patricea care prezintă axa balamalei de rotaţie, care se toarnă odată cu proteza conjunctă şi matricea, care include locaşul de rotaţie corespunzător patricei, conţinând : un pin cilindric de stop (prevăzut cu un inel limitator ce împiedică ieşirea acestuia din locaş sau din matrice), un arc helicoidal şi un surub pentru solidarizarea componentelor (fig.2).

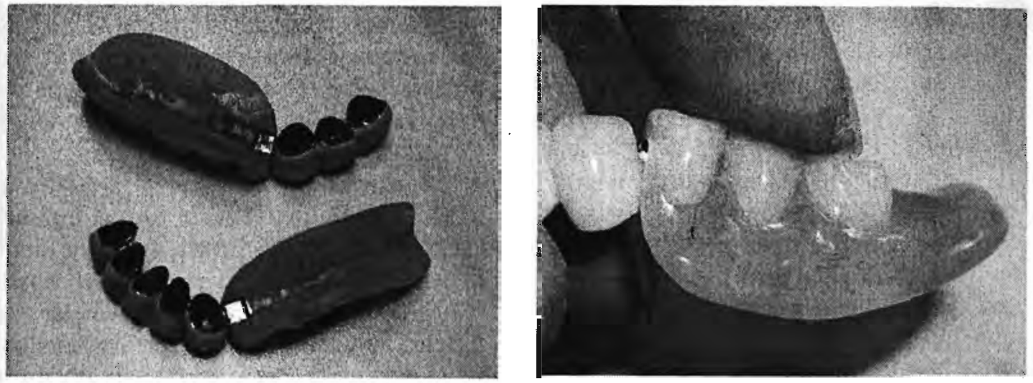


Fig. 3. Aspectul final al componentelor reabilitării protetice

Caseta metalică inclusă în set se foloseşte la ambalare pentru a împiedica răşina să blocheze balamaua şi pentru ca în urma proceselor de uzură inevitabilă să nu se producă şi deplasări în sens transversal.

Mişcarea sistemului este controlată de tensiunea indusă de arc şi pin. Se pot folosi arcuri cu coeficient de elasticitate mărit pentru a obţine o fricţiune superioară.

Patricea poate fi turnată din : oţel AISI 316L, aliaj paladiu, aliaj Au/Pt si aliaje utilizate pentru realizarea infrastructurilor protezelor conjuncte.

Matricea metalică, disponibilă în oţel AISI 316L, aliaj paladiu, aliaj Au/Pt, este prevăzută cu un capăt hexagonal, pentru o mai bună retenţie în componenta acrilică a şeii (5). Utilizarea acestui sistem permite o înfundare de 2-3 mm la extremitatea distală a şeii (fig.3).

În scopul evitării efectelor disortodontice asupra dinţilor suport este indicată, ca de altfel în cazul tuturor ruptorilor şi amortizorilor de forţă, solidarizarea a cel puţin doi dinţi stâlpi, pentru a mări rezistenţa la solicitările oblice şi orizontale ale protezei. În cazul nostru au fost solidarizaţi trei dinţi frontali (la maxilar) şi 5 dinţi frontali (la mandibulă), realizându-se punţi metalo-compozite la care s-au ataşat elementele amortizorului (patricile) (fig.4).

Se recomandă o rebazare periodică a şeii acrilice pentru a menţine bascularea în limite normale.

Utilizarea sistemelor *tip balama* permite realizarea de proteze scheletate unilaterale cu sprijin mixt, articulat, caracterizate

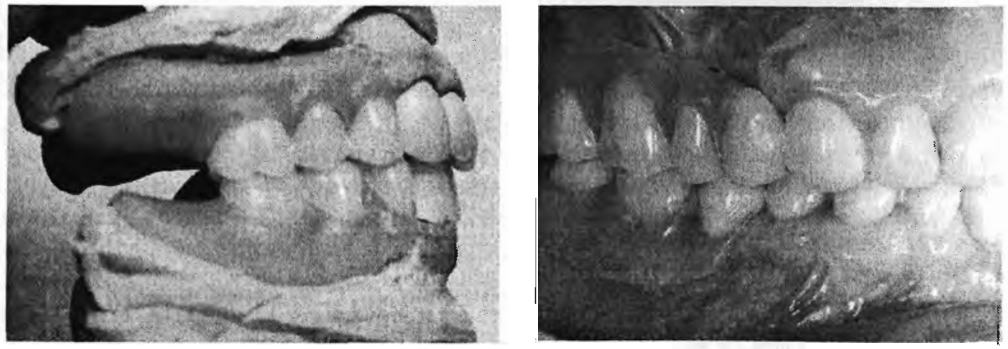


Fig. 4. Verificarea componentelor protetice pe model şi în cavitatea orală

printr-o sumă de avantaje: dimensiuni reduse, confort crescut pentru pacient, distribuirea presiunilor masticatorii fie pe creastă, fie pe creastă şi dinţii stâlpi, în funcţie de numărul şi amplitudinea mişcărilor şeilor.

Utilizarea ruptorilor de forţă asigură o estetică perfectă, economie de timp şi o protecţie optimă a dinţilor stâlpi. Ele oferă şeilor protetice un grad mai mare sau mai mic de mobilitate, evitând efectul de pârgie generat de protezele terminale cu sprijin mixt, rigid, asupra dinţilor stâlpi.

Acest tip de proteze asigură o adaptare uşoară a pacientului la substitutul protetic, acesta fiind rapid şi perfect integrat în echilibrul morfo-funcţional.

CONCLUZII

Aparatele protetice parţial amovibile, concepute şi aplicate ca mijloc restaurator trebuie să aibă un rol profilactic, mai ales în condiţiile în care există dishomeostazia sistemului stomatognat cu afectarea mucoasei şi a parodonţiului.

Aplicarea terapiei cu aparate protetice mobilizabile în edentaţia parţială este benefică pentru pacient atât din punct de vedere al principiului biologic cât şi din punct de vedere biomecanic.

Realizarea de proteze amovibile cu elemente speciale de menţinere, sprijin şi stabilizare se impune prin avantajele pe care le conferă, reducând elementele constructive în raport cu situaţiile clinice rezolvate cu ajutorul croşetelor. Utilizarea mijloacelor speciale de menţinere, sprijin şi stabilizare în protezarea compozită asigură o îmbunătăţire a confortului, sprijinului şi acceptării substitutului protetic.

Legătura dintre elementele protetice şi unităţile dento-parodontale este o legătură stabilă şi neagresivă pentru ţesuturile orale în condiţiile conceperii şi execuţiei tehnologice corecte, prin distribuţia judicioasă a forţelor la nivelul suportului dento-parodontal şi muco-osos prin intermediul arcadelor artificiale.

Protezele parţiale mobile trebuie corect concepute din punct de vedere al designului pentru a răspunde exact condiţiilor biomecanice şi biologice. Terapia protetică cu aparate protetice parţiale mobile este deosebit de complexă, elementele componente fiind într-o strânsă relaţie funcţională prin raportare intrinsecă şi la suportul odonto-parodontal şi muco-osos.

Utilizarea unui sistem de tip balama permite ca şeile terminale să execute o singură mişcare şi anume, basculare prin înfundarea extremităţii distale a şeilor. Înfundarea distală a şeilor care se face în timpul masticaţiei nu poate fi mai mare decat rezilienţa mucoasei, unghiul sub care se face bascularea prin înfundare fiind de 3-5°. În acest fel cu cât presiunile de masticaţie acţionează în partea mezială a arcadei artificiale, dinţii stâlpi sunt mai solicitaţi, iar când presiunile sunt aplicate distal, creasta alveolară suportă majoritatea solicitărilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Donovan TE, Cho GC. *Esthetic considerations with removable partial dentures.* J Calif Dent Assoc 2003; 31:551-557.
2. Forna Norina. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentaţie.* Iaşi: Editura Demiurg, 2007
3. De Rossi A, Albuquerque RF, Jr., Bezzon OL. *Esthetic options for the fabrication of removable partial dentures: a clinical report.* J Prosthet Dent 2001,86: 465-467.
4. Bratu D., Bratu E., Antonie S. *Restaurarea edentaţiilor parţiale prin proteze mobilizabile.* Bucureşti: Ed. Medicală, 2008
5. Ionescu A. *Tratamentul edentaţiei parţiale cu proteze mobile.* Bucureşti: Ed. Naţional, 2006

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ

TEHNICI ŞI METODE

ANALIZA COMPONENTELOR PRINCIPALE - METODĂ DE IERARHIZARE A VARIABILELOR STATISTICE CU APLICAŢII ÎN MEDICINĂ

Cristina Gena Dascălu[1], **Magda Ecaterina Antohe**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1. Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică
2. Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţiale Întinse

THE PRINCIPAL COMPONENTS ANALYSIS - METHOD TO CLASSIFY THE STATISTICAL VARIABLES WITH APPLICATIONS IN MEDICINE (Abstract): Based on the eigenvalues and the eigenvectors analysis, the principal component analysis has the purpose to identify the subspace of the main components from a set of parameters, which are enough to characterize the whole set of parameters. Interpreting the data for analysis as a cloud of points, we find through geometrical transformations the directions where the cloud's dispersion is maximal - the lines that pass through the cloud's center of weight and have a maximal density of points around them (by defining an appropriate criteria function and its minimization. This method can be successfully used in order to simplify the statistical analysis on questionnaires - because it helps us to select from a set of items only the most relevant ones, which cover the variations of the whole set of data. For instance, in the presented sample we started from a questionnaire with 28 items and, applying the principal component analysis we identified 7 principal components - or main items - fact that simplifies significantly the further data statistical analysis. **Key words**: PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS, STATISTICAL VARIABLES CLASSIFICATION, BIOSTATISTICS

Analiza componentelor principale este o metodă de reducere a dimensiunii, descrisă iniţial de Pearson (1901) şi de Hotelling (1933), utilă în descoperirea celei mai bune modalităţi de reprezentare a n eşantioane prin intermediul unor vectori cu p variabile, astfel încât eşantioanele similare să fie reprezentate prin puncte cât mai apropiate (1). Se porneşte de la reprezentarea geometrică standard a celor p puncte în spaţiul n-dimensional $\mathbf{R}^n$, caracterizat de un sistem de axe cartezian, în care coordonatele unui punct pe fiecare dintre cele n axe reprezintă valorile vectorului n-dimensional corespunzător. Coordonatele celor p puncte în $\mathbf{R}^n$ sunt date de liniile unei matrici X de dimensiune p × n, iar distanţa d_{ij} între 2 puncte este distanţa pitegoreică standard.

Analiza componentelor principale are drept scop determinarea unui subspaţiu η-dimensional de afişare a eşantionelor, **L** din $\mathbf{R}^n$, ($\eta < n$), care oferă cea mai bună fitare a datelor în sensul celor mai mici pătrate (suma pătratelor reziduurilor dintre punctele originale, reprezentate în spaţiul $\mathbf{R}^n$ şi proiecţiile lor ortogonale pe subspaţiul **L** este minimă). Se demonstrează că subspaţiul celei mai bune fitări, în sensul definiţiei anterioare, trece în mod obligatoriu prin centrul de greutate al datelor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru a se determina componentele principale dintr-o mulţime de variabile, metoda folosită este analiza eigenvalorilor şi a eigenvectorilor, care porneşte de la o reprezentare a datelor prin intermediul unei matrici simetrice şi o compactează (1).

Considerând cazul simplu, al unei matrici de dimensiune 2 × 2, $X = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} \\ x_{21} & x_{22} \end{pmatrix}$, eigenvalorile corespunzătoare se vor determina în modul următor : se reprezintă într-un sistem de coordonate xOy fiecare punct corespunzător celor două linii ale matricei (fig. 1), după care se construieşte o elipsă prin centrul sistemului de coordonate şi care să treacă prin cele două puncte. Eigenvalorile căutate vor fi atunci lungimile axei majore, E_1, şi respectiv minore, E_2, care caracterizează elipsa respectivă (fig. 1).

Eigenvectorii se calculează ca fiind coordonatele ce definesc orientarea axelor majoră şi minoră ale elipsei construite anterior - vor avea originea în originea sistemului de coordonate, dintre toate valorile posibile alegându-se perechea de valori pentru care suma pătratelor este egală cu 1.

Practic, extragerea componentelor principale se va face în modul următor : se porneşte de la reprezentarea tuturor punctelor într-un sistem de coordonate n-dimensional. Mai întâi se aplică o translaţie a originii sistemului de coordonate în centrul norului de puncte (calculând mediile tuturor variabilelor folosite). Apoi se aplică o rotaţie a sistemului de coordonate, cu scopul de a poziţiona prima axă a sa în direcţia corespunzătoare celei mai mari dispersii a datelor (adică peste axa majoră a hiper-elipsoidului construit la determinarea eigenvalorilor. Axa astfel obţinută este prima componentă principală, şi va fi de fapt o combinaţie liniară a variabilelor analizate, de tipul $E_1 = \sum_{i=1}^{n} w_i \cdot x_i$. Pentru a determina cea mai bună valoare a ponderilor w_i se folosesc eigenvectorii, care arată exact măsura contribuţiilor aduse la noua variabilă de către fiecare dintre variabilele originale.

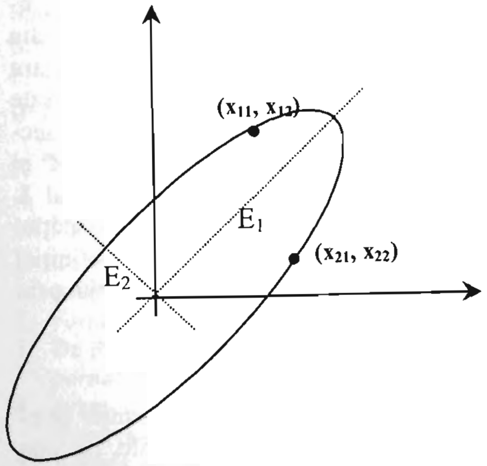


Fig. 1. Determinarea eigenvalorilor în cazul unei matrice 2 × 2

Metoda de determinare a componentelor principale dintr-o mulţime de variabile (2)

Se consideră $X = \{x^1, x^2, \dots x^p\}$ o mulţime de puncte formând un nor în spaţiul R^n. Se pune problema de a determina direcţiile $u^1, u^2, \dots$ pe care dispersia norului este maximă. Pentru aceasta, se va determina centrul de greutate al norului şi, respectiv, dreptele $L_1, L_2, \dots$ care trec prin centrul de greutate şi în jurul cărora punctele norului sunt strâns grupate, astfel încât direcţiile $u^1, u^2, \dots$ vor fi direcţiile acestor drepte. Dacă se notează cu d_j distanţa de la punctul x^j la o dreaptă L, se pune deci problema de a găsi dreapta pentru care cantitatea notată cu $J = \sum_{j=1}^{p} d_j^2$ să fie minimă.

Pentru aceasta, se foloseşte următorul rezultat (3) : Orice dreaptă care minimizează cantitatea J trece prin centrul de greutate al norului de puncte.

Deoarece dreapta care minimizează cantitatea J trece prin centrul de greutate al norului de puncte, se poate aplica întotdeauna o normalizare a datelor, printr-o translaţie :

$$x' = x - m,\ x \in X,$$

(m este valoarea medie a punctelor din X). Norul de puncte X va genera astfel norul X', al datelor transformate, având media 0 şi centrul de greutate situat în originea sistemului de coordonate, astfel încât problema de minimizare revine la a găsi dreapta care trece prin originea sistemului de coordonate şi minimizează funcţia criteriu J calculată pentru punctele $x^{j}{}'$ din norul X'.

Se notează cu u vectorul direcţie al dreptei căutate, $\|u\| = 1$.

Funcţia criteriu $J : R^n \rightarrow R$ devine :

$$J(u) = \sum_{j=1}^{p} d^2(x^{j}{}', u) = \sum_{j=1}^{p} \left(\|x^{j}{}'\|^2 - (x^{j}{}', u)^2 \right)$$

$$\Rightarrow J(u) = \sum_{j=1}^{p} \|x^{j}{}'\|^2 - \sum_{j=1}^{p} (x^{j}{}', u)^2$$

Deoarece primul termen este constant, minimizarea funcţiei J este echivalentă cu maximizarea funcţiei $I : R^n \rightarrow R$, definită prin :

$$I(u) = \sum_{j=1}^{p} (x^{j}{}', u)^2 = \sum_{j=1}^{p} (u^T M x^{j}{}')(x^{j}{}'^T M u)$$

$$\Rightarrow I(u) = u^T \left[M \left(\sum_{j=1}^{p} x^{j}{}' x^{j}{}'^T \right) M \right] u$$

Deoarece $\|u\| = 1$, se va determina pentru funcţia I maximul pe vectorii sferei unitate.

Matricea pătratică de ordin d, $S = M \left(\sum_{j=1}^{p} x^{j}{}' x^{j}{}'^T \right) M$, este matricea de împrăştiere a norului de puncte normalizate. Valorile extreme ale funcţiei $I(u) = u^T S u$ pe vectorii sferei unitate vor coincide cu vectorii proprii ai matricei S, iar vectorul propriu corespunzător celei mai mari valori proprii a lui S va fi identic, aşadar, cu direcţia pentru care I(u) are valoarea maximă.

Vectorii proprii ai matricei S, $u^1, u^2, \dots u^n$, luaţi în ordine descrescătoare a valorilor proprii corespunzătoare, vor fi *direcţiile principale*, sau *componentele principale* ale norului de puncte şi indică direcţiile de alungire a norului (ortogonale). Cea mai accentuată extindere a norului de puncte este în direcţia lui u^1 (vector propriu principal). Punctele din norul iniţial X vor fi grupate în jurul dreptelor $L_1, L_2, \dots L_n$ care trec prin centrul de greutate al norului şi sunt paralele cu vectorii $u^1, u^2, \dots u^n$.

REZULTATE

Am folosit această metodă în următoarea situaţie practică : s-a supus studiului un lot de 248 persoane, 52,8% bărbaţi şi 47,2% femei, cu vârsta peste 40 de ani, care au fost invitaţi să răspundă la un chestionar format din 28 de întrebări, cu scopul de a se putea evalua atitudinea psihologică a lor faţă de tratamentul prin protezare amovibilă – despre care se cunoaşte că în general, este acceptat cu unele rezerve de către pacienţi, deoarece în majoritatea cazurilor aceştia agreează soluţii de protezare fixe. Chestionarul a fost creat de o echipă de psihologi, iar într-o primă etapă, toate întrebările şi răspunsurile aferente au fost procesate şi analizate, deoarece s-a pornit de la ideea că fiecare întrebare are un scop bine precizat în procesul de evaluare psihologică a subiecţilor intervievaţi.

În această etapă a studiului, însă, demersul nostru a constat în încercarea de a ierarhiza cele 28 de întrebări şi de a vedea câte (şi care) dintre acestea erau cele mai relevante, prin determinarea componentelor principale pentru lotul de 248 pacienţi intervievaţi. Variabilele cu care s-a lucrat, notate cu IT_1, IT_2, ... IT_28, corespund răspunsurilor date de fiecare pacient la fiecare dintre cele 28 de întrebări, şi au fost tratate drept variabile numerice în scară (cu valori cuprinse între 1 şi 6, unde 1 înseamnă dezacord total, iar 6 înseamnă acord total cu întrebarea pusă).

Am folosit aşadar analiza componentelor principale ca metodă de eliminare a variabilelor redundante (puternic corelate) dintre cele 28 de variabile analizate iniţial, cu scopul de a reduce dimensiunea fişierului de analizat. Ca metode de lucru, am calculat matricea de corelaţie între cele 28 de variabile şi am determinat componentele principale ca fiind cele pentru care eigenvalorile > 1.

Din tabelul I se observă că varianţele estimate pentru fiecare variabilă, corespunzător componentelor extrase, sunt mari (peste 0.5) ceea ce arată că componentele extrase constituie o reprezentare bună pentru variabilele iniţiale.

Tabelele II şi III conţin situaţia exactă a varianţelor şi a eigenvalorilor calculate pentru situaţia iniţială, după extragerea componentelor şi după rotaţia componentelor. După cum am stabilit iniţial, componentele principale sunt cele pentru care eigenvalorile sunt mai mari decât 1 - astfel încât în situaţia noastră au rezultat 7 componente principale.

După cum se observă din Tabelul III, componentele principale acoperă 71,8% din variabilitatea corespunzătoare celor 28 de variabile iniţiale, astfel încât ele pot fi folosite în locul acestora cu o pierdere de informaţie de numai 28,2%. Transformarea componentelor principale prin rotaţie păstrează aceeaşi variabilitate, de 71,8%, dar o redistribuie mai uniform între componentele individuale - astfel încât matricea componentelor rotite va fi mai uşor de interpretat decât cea iniţială.

Aceste elemente sunt evidenţiate clar şi prin reprezentarea grafică a eigenvalorilor pentru fiecare componentă din cele 28, printr-un grafic de tipul „Scree plot". Pe acest grafic componentele principale sunt evidenţiate clar, deoarece ele constituie punctele de pe partea mai abruptă a graficului - punctele de pe partea lină contribuind în general nesemnificativ la soluţia finală.

TABELUL I

Varianţele calculate pentru fiecare variabilă, iniţial şi după extragerea componentelor principale

Variabil	Iniţial	Extragere	Variabil	Iniţial	Extragere	Variabila	Iniţial	Extragere
IT 1	1.000	.685	IT 10	1.000	.642	IT 19	1.000	.581
IT_2	1.000	.811	IT_11	1.000	.804	IT_20	1.000	.716
IT_3	1.000	.738	IT_12	1.000	.802	IT_21	1.000	.576
IT_4	1.000	.667	IT_13	1.000	.569	IT_22	1.000	.691
IT_5	1.000	.773	IT_14	1.000	.622	IT_23	1.000	.845
IT_6	1.000	.766	IT_15	1.000	.684	IT_24	1.000	.788
IT_7	1.000	.745	IT_16	1.000	.756	IT_25	1.000	.695
IT_8	1.000	.801	IT_17	1.000	.733	IT_26	1.000	.719
IT_9	1.000	.741	IT_18	1.000	.713	IT_27	1.000	.788
						IT_28	1.000	.652

TABELUL II

Calculul detaliat al eigenvalorilor iniţiale

Componenta	Eigenvalori iniţiale			Componenta	Eigenvalori iniţiale		
	Total	% din Varianţă	% Cumulat		Total	% din Varianţă	% Cumulat
1	8.701	31.074	31.074	15	.429	1.531	88.073
2	3.289	11.746	42.820	16	.398	1.422	89.495
3	2.665	9.519	52.339	17	.394	1.409	90.903
4	1.917	6.848	59.186	18	.357	1.275	92.178
5	1.331	4.753	63.939	19	.319	1.138	93.316
6	1.153	4.117	68.056	20	.286	1.023	94.339
7	1.047	3.739	71.795	21	.282	1.007	95.347
8	.744	2.656	74.451	22	.255	.911	96.258
9	.651	2.326	76.777	23	.220	.784	97.042
10	.632	2.258	79.036	24	.217	.774	97.816
11	.588	2.101	81.136	25	.186	.664	98.481
12	.541	1.933	83.069	26	.170	.608	99.089
13	.508	1.815	84.884	27	.143	.510	99.599
14	.464	1.657	86.541	28	.112	.401	100.000

TABELUL III

Calculul eigenvalorilor după extragere şi după rotaţie, pentru componentele principale

Componenta	Suma pătratelor - Extragere			Suma pătratelor - Rotaţie		
	Total	% din Varianţă	% Cumulat	Total	% din Varianţă	% Cumulat
1	8.701	31.074	31.074	4.319	15.426	15.426
2	3.289	11.746	42.820	3.129	11.174	26.600
3	2.665	9.519	52.339	3.041	10.862	37.462
4	1.917	6.848	59.186	3.011	10.754	48.216
5	1.331	4.753	63.939	2.516	8.985	57.201
6	1.153	4.117	68.056	2.135	7.625	64.826
7	1.047	3.739	71.795	1.951	6.969	71.795

TABELUL IV

Matricea componentelor rotite – variabilele asociate componentelor principale

	Componenta						
	1	2	3	4	5	6	7
IT 2	-.009	**.860**	.002	-.070	.097	-.178	.157
IT 3	-.050	**.836**	-.090	-.126	.097	.001	.054
IT 5	**.829**	.072	.045	.196	-.125	.098	-.120
IT 6	**.812**	.073	.137	.043	-.254	.126	-.003
IT 7	**.825**	.005	.177	.122	-.074	.106	-.042
IT 8	-.225	.288	-.032	.028	**.766**	-.171	.222
IT 9	-.214	.128	-.081	-.294	**.760**	-.016	.094
IT 16	-.154	.227	-.033	-.194	.079	.007	**.797**
IT 20	.314	-.148	.073	**.755**	-.066	.106	.069
IT 23	.118	.016	**.898**	.033	-.016	.150	.007
IT 27	.220	-.065	.207	.133	.054	**.820**	.028

TABELUL V

Matricea scorurilor componentelor - variabilele asociate componentelor principale

	Componenta						
	1	2	3	4	5	6	7
IT 3	.000	**.316**	-.043	.044	-.017	.071	-.090
IT_7	**.275**	.005	-.003	-.107	.075	-.008	.009
IT 8	.002	.042	.030	.271	**.452**	-.040	.110
IT 16	.025	-.052	-.029	-.072	.019	.051	**.428**
IT 20	-.031	.015	-.013	**.388**	.172	-.040	.058
IT 23	-.032	.010	**.374**	-.014	.009	-.134	-.016
IT 27	.035	-.003	-.136	-.040	.161	**.533**	.032

Unica problemă care mai trebuie soluţionată este identificarea variabilelor care corespund exact fiecărei componente principale. În acest scop se poate folosi matricea componentelor rotite (tab. IV) sau matricea scorurilor (tab. V) asociate fiecărei variabile în parte, variabila cu cele mai mari valori de pe coloană fiind variabila asociată componentei principale.

Din tabelul IV se observă că sunt mai multe variabile cu valori apropiate ale corelaţiei cu o componentă principală. Dintre acestea, însă, se va alege variabila confirmată şi de tabelul V, adică cu cea mai mare valoare în aceeaşi coloană, al doilea criteriu de selecţie fiind ca variabila selectată să fie şi cel mai puţin corelată cu celelalte componente principale.

Aşadar, rezultă că cele 7 componente principale sunt asociate cu următoarele întrebări, în ordinea indicată: IT_7, IT_3, IT_23, IT_20, IT_8, IT_27 şi IT_16 - prin urmare, evaluarea lotului de pacienţi poate fi realizată numai pe baza acestor 7 întrebări, şi nu neapărat pe baza tuturor celor 28 de întrebări iniţiale.

CONCLUZII

Avantajele folosirii analizei componentelor principale într-una dintre etapele unui studiu statistic sunt semnificative, deoarece acest tip de analiză nu numai că pune în evidenţă variabilele cele mai importante pentru lotul analizat (principalele responsabile de varianţa globală calculată), dar poate fi folosită pentru formularea de ipoteze asupra unor mecanisme cauzale existente la nivelul lotului (4,5) sau pentru a selecta variabile pentru analize ulterioare, mai detaliate.

BIBLIOGRAFIE

1. Saporta G, Ştefănescu MV. *Analiza datelor şi informatică*. Bucureşti: Ed. Economică, 1996.
2. Dumitrescu D. *Principiile matematice ale teoriei clasificării*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 1999.
3. Lachin JM. *Biostatistical Methods*. John Wiley & Sons Publ., 2000.
4. Rizzi A, Vichi M, Bock HH. *Advances in Data Science and Classification*. Springer Verlag, 1998.
5. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. John Wiley & Sons Publ., 2002.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CONSILIEREA ÎN FARMACIA COMUNITARĂ. ROL IMPORTANT ÎN REDUCEREA ŞI OPTIMIZAREA AUTOMEDICAŢIEI

Veronica Bild, Delia Bulea, Sorina Neica, M.D.G. Pavelescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Farmacologie şi Farmacie clinică

COMMUNITY PHARMACY COUNSELING. AN IMPORTANT ROLE IN REDUCING AND OPTIMIZING SELF-MEDICATION (Abstract): The study was directed towards the evaluation of the use of analgesic drugs, non-steroidal anti-inflammatory and their combinations with other substances in a community pharmacy, with regard to the role of the pharmacist in patient counseling for the optimization of self-medication. **Material and method**: A group of 108 subjects, which repeatedly use drugs from the above-mentioned groups and have multiple pharmacy visitations, was divided into separate groups, according to the annual call frequencies and they received questionnaires with multiple questions, tailored according to the necessities of the study. **Results**: The results demonstrated statistically significant differences between the patients that have medical prescriptions and those that employ self-medication ($p<0.05$, ANOVA). From the group using initial self-medication, 75% were receptive to the counseling by the pharmacists and subsequently consulted a physician and 25% were non-compliant. For the assessment of the annual drug consumption (CM50), a quantal model for the quantitative evaluation was designed. The data were subjected to regression analysis, and it has been observed that a percentage of 10.7% from the general population uses repeatedly and regularly drugs from the groups taken in study. **Key words**: AINS, CM50, COUNSELING, SELF-MEDICATION, OPTIMIZATION

Cercetările din prezenta lucrare reprezintă o parte integrantă a unor studii mai ample efectuate în farmaciile comunitare având ca referinţă anul 2005, referitoare la consilierea pacientului în vederea creşterii complianţei la tratament pentru eficientizarea schemei terapeutice (1,2). În aceste studii ne-a atras atenţia atât tendinţa la automedicaţie a pacienţilor cât şi consumul însemnat a unor grupe de medicamente. Pornind de la aceste observaţii ne-am propus o evaluare a consumului de analgezice antipiretice (A), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi combinaţii (C) ale celor două grupe cu alte substanţe, asocieri utilizate frecvent în afecţiunile respiratorii (3,4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat în judetul Iaşi, la una din cele 3 unităţi farmaceutice din localitatea Hârlău pentru un lot de subiecţi care au vizitat farmacia în mod repetat în perioada 2005-2009. Farmacia asigură asistenţa cu medicamente pentru cca. 3700 locuitori. Cercetările s-au realizat respectând regulile de bioetică internaţionale şi legislaţia în vigoare în România (6,7). A fost alcătuit un chestionar care a fost distribuit fiecărui pacient care şi-a dat acordul să îl completeze (8). Din totalul de subiecţi participanţi, am constituit un lot ce cuprinde 150 subiecţi cu vârsta cuprinsă între 18-80 ani care, în mod repetat, îşi asigură necesarul de medicamente din farmacia respectivă pe bază de prescripţie sau automedicaţie.

Dintre aceştia am extras şi constituit un lot de 108 subiecţi dispersaţi în 7 serii pe grupe de vârstă (18-20 ani, 21-30 ani, 31-40 ani, 41-50 ani, 51-60 ani, 61-70 ani, >70 ani) care utilizează A, AINS şi combinaţii (A, AINS, opioide şi alte substanţe)/forma farmaceutică în mod repetat.

Pentru evaluarea consumului de medicamente din grupele mai sus menţionate, am utilizat un model cuantal de evaluare cantitativă. În funcţie de gradul de vizitare a farmaciei pentru asigurarea necesarului de medicamente, am constituit loturi de frecvenţă anuală după cum urmează: < 3ori/an, 4-6 ori/an, 7-9 ori/an, 10-12 ori/an. Am utilizat noţiunea de "consum anual medicamente$_{50}$" (CM$_{50}$) pentru aprecierea generală şi fracţii CM$_{50A}$, CM$_{50AINS}$, CM$_{50C}$ pentru fiecare grupă de medicamente. Am urmărit dependenţa consumului de medicamente în funcţie de: gradul de adresabilitate, prescripţie/automedicaţie consiliere automedicaţie/noncomplianţă şi predilecţia pentru o anume clasă din grupul studiat.

Datele au fost supuse analizei statistice utilizându-se analiza de regresie şi one-way ANOVA. S-a considerat semnificaţie statistică pentru valori p<0,05.

REZULTATE

S-a urmărit distribuţia pacienţilor în funcţie de gradul de vizitare al farmaciei (nr. de vizite anuale) (fig 1). De menţionat că majoritatea pacienţilor (60%) fac parte din loturile cu vizitare înaltă (7-12 ori/an).

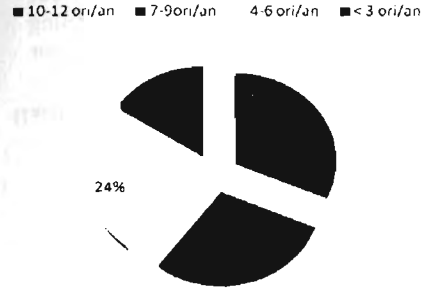


Fig. 1. Proporţia de pacienţi conform gradului de vizitare

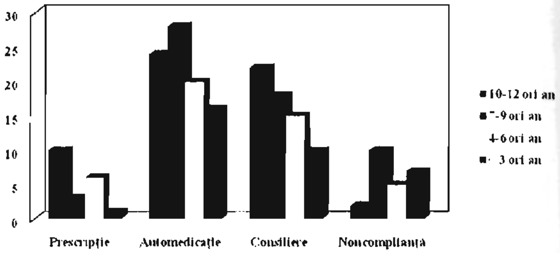


Fig. 2. Dependenţa CM de prescripţie, automedicaţie şi consiliere /noncomplianţă

TABELUL I

Consumul de medicamente în funcţie de gradul de vizitare exprimat prin indice de frecvenţă

Frecvenţa	Nr. total cons.	Nr. cons. A	Nr. cons. AINS	Nr. cons. C
< 3ori/an	4/108	0/19	5/75	2/22
4-6 ori/an	28/108	5/19	12/75	4/22
7-9 ori/an	34/108	5/19	26/75	6/22
10-12ori/an	52/108	9/19	32/75	10/22

TABELUL II

CM$_{50}$ raportat la frecvenţa anuală

CM$_{50}$ (Nr. cons/an)	CM$_{50}$A (Nr. cons/an)	CM$_{50}$AINS (Nr. cons/an)	CM$_{50}$ A (Nr. cons/an)
12,643 ± 2,11 Y = 3,285 + 1,517*X r = 0,910	9,956±2,34 Y = 2,598 + 2,407*X r= 0,918	12,711±2,58 Y = 3,213 + 1,619*X r = 0,964	14,77±5,17 Y = 3,397 + 1,371*X r = 0,931

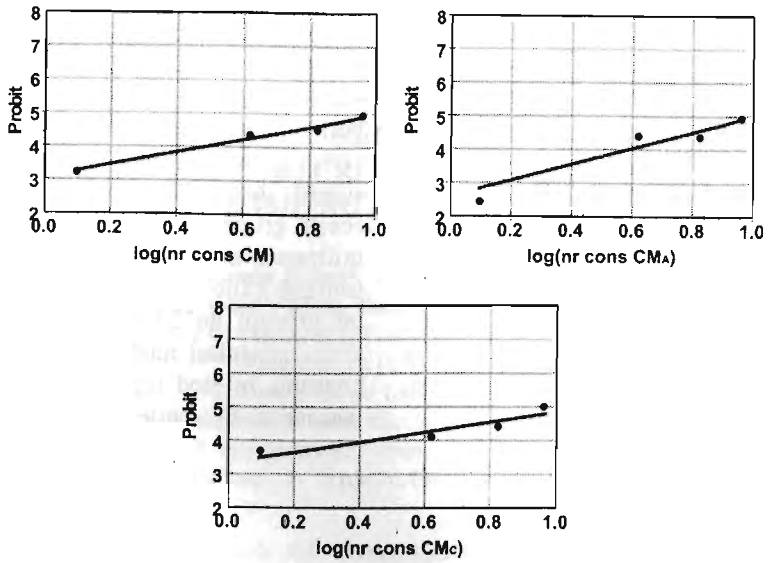


Fig. 3. Dreapta de regresie a consumului anual (CM$_{50}$ CM$_{50A}$, CM$_{50C}$)

S-a urmărit consumul de medicamente din grupele precizate în funcţie de existenţa unei prescripţii, automedicaţie şi influenţa consilierii de către farmacist în raportul automedicaţie/prescripţie. Compararea statistică între loturile prestabilite a demonstrat o diferenţă statistic semnificativă (p<0,05) între loturile prescripţie şi automedicaţie, ca şi între loturile consiliere/noncomplianţă (p<0,05) în ceea ce priveşte numărul de persoane care utilizează în mod repetat analgezice.

S-a determinat consumul total de medicamente (evaluare cuantală) precum şi, în mod diferenţiat, pe grupe terapeutice (tab. I, II), utilizând dreptele de regresie aferente (fig 3).

Din analiza dreptelor de regresie nu s-a observat o diferenţă semnificativă statistic a fracţiilor raportate la consumul total.

DISCUŢII

Scopul lucrării de faţă este de a încerca introducerea unor parametri de evaluare cantitativă a consumului de medicamente în farmaciile comunitare estimat ca valoare CM50 din populaţia care utilizează în mod repetat A, AINS şi C. Spre deosebire de farmaciile de spital, unde există un control strict al posologiei şi al ritmului de administrare a medicamentelor, în farmaciile comunitare nu se poate face o estimare reală într-o interpretare gradată, datorită variaţiilor de consum şi a lipsei de control ulterior a utilizării medicamentului.

Procedeul de interpretare cuantală prezintă avantajul unei abordări cantitative mai riguroase şi a posibilităţii de analiză statistică a datelor.

Lucrarea de faţă reprezintă un studiu preliminar folosind un eşantion reprezentativ de populaţie urbană/rurală al cărui scop a fost de a verifica validitatea ipotezelor de lucru.

S-au putut calcula CM$_{50}$ anual în funcţie de gradul de vizitare a farmaciei şi s-a observat că un procent important din populaţie (10,7%) consumă regulat medicamente din grupurile luate în studiu. În grupe, procentul cel mai mare (13,7%) a fost înregistrat la grupa combinaţii ale analgezicelor cu alte substanţe, combinaţii utilizate mai ales în nevralgiile uşoare şi afecţiunile respiratorii sezoniere. Având în vedere tendinţa la automedicaţie prezentată mai sus, am putea explica acest consum corelându-l cu reclama agresivă din mass-media.

S-a observat din analiza chestionarelor că există o tendinţă crescută către automedicaţie 81,5%. Având în vedere că un procent important este reprezentat de pacienţi cu frecvenţă multiplă de vizitare s-a efectuat consilierea acestora pentru utilizarea justificată a medicamentelor din aceste grupe, pacienţii fiind îndrumaţi către un medic prescriptor. Ca urmare a acestei consilieri, un procent de 75% au consultat medicul şi au revenit cu prescripţia iar o parte dintre aceştia au fost luaţi în timp în evidenţă cu boli cronice (afecţiuni articulare degenerative, lombosciatică etc). În urma consilierii, deşi consumul de medicamente din aceste grupe nu s-a modificat semnificativ, utilizarea acestora a fost mai judicioasă urmând căile terapiei raţionale. A existat un procent de 25% pe persoane care au evitat consultul medical şi au continuat să consume în mod repetat diverse forme farmaceutice din aceste grupe de medicamente.

BIBLIOGRAFIE

1. Lafferty L, Hunter TS, Marsh WA. Knowledge, attitudes and practices of pharmacists concerning prescription drug abuse. *J Psychoactive Drugs* 2006 ; 38 (3) : 229-232.
2. Damase-Michel C, Vié C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy : an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 (10) : 711-715.
3. Barkin RL. The pharmacist's role in the nonsteroidal anti-inflammatory drug selection process. *Am J Ther* 2008 ; 15 (10) : 17-19.
4. McCallian DJ, Cheigh NH. The pharmacist's role in self-care. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002 ; 42 (5-1) : 40-41.
5. Malonne H, Leemans L, Fontaine J. Treatment of pain at a community pharmacy. *J Pharm Belg* 1996 ; 51 (6) : 305-315.
6. ***Legea nr. 677/2001 pentru protecţia persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal şi libera circulaţie a acestor date.
7. ***Legea nr. 46/2003 privind drepturile pacientului.
8. Dowling LS, Gatchel RJ, Adams LL, Stowell AW, Bernstein D. An evaluation of the predictive validity of the Pain Medication Questionnaire with a heterogeneous group of patients with chronic pain. *J Opioid Manag* 2007 ; 3 (5) : 257-266.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CONTROLUL MICROBIOLOGIC AL UNOR SORTURI COMERCIALE DE *CHAMOMILLAE FLOS*

Cornelia Mircea[1], Antonia Poiată[2], Cristina Tuchiluş[2], A. Manoliu[3], Luminiţa Agoroaei[1], Elena Butnaru[1], Ursula Stănescu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1. Disciplina de Toxicologie
2. Disciplina de Microbiologie
4. Disciplina de Farmacognozie
3. Institutul de Cercetări Biologice Iaşi

MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF SOME COMMERCIAL SORTS OF *CHAMOMILLAE FLOS* (Abstract): Different strains of microorganisms contaminate medicinal herb and theirs, enzymes could modify the normal composition of herbal products. **Material and methods**: We evaluated the microbiological quality of 12 samples of *Chamomillae flos* commercialized in markets and specific stores. Microbiological quality has been evaluated according European Pharmacopoeia rules. In all samples we determined the total number of germs, total number of fungi and we evaluated the presence of coliform bacilli, respectively *Staphylococcus* species. **Results**: For all samples, the total number of germs was under the limits with variation between 320 CFU/g (P 4) and 14000 CFU/g (P 11). The total number of fungi was under the limits; in most of samples, we detected *Penicillium* sp. and *Aspergillus* sp. In 4 samples the total number of *Escherichia coli* strains was over the limits (100 CFU/g). **Conclusions**: An important decrease of total number of coliform bacilli was observed after boiling water has been added but the total number of germs was decreased insignificantly, so these extracts are not very safe for patient especially when vegetal products contain a great number of germs. **Key words**: *CHAMOMILLAE FLOS*, MICROBIOLOGICAL EVALUATION, FUNGI, GERMS

Prezenţa în materialul vegetal a unor tulpini bacteriene sau fungice patogene sau nepatogene reprezintă un risc crescut pentru pacientul căruia i se administrează extracte vegetale. Pe de altă parte, prin sistemele enzimatice pe care le posedă, microorganismele exercită o acţiune negativă directă asupra principiilor active vegetale, degradându-le cu formarea de compuşi inactivi sau cu toxicitate crescută.

Farmacopeea Română (FR) nu prevede reguli speciale referitoare la controlul microbiologic al produselor vegetale de uz farmaceutic, de aceea în cadrul studiului nostru privind calitatea microbiologică am utilizat ca referinţă prevederile Farmacopeii Europene, ediţia a V-a (FE V) (1,2).

Indicaţia FE V prevede pentru plantele medicinale din care se prepară infuzii, prin adăugare de apă în fierbere, următoarele limite de contaminare: sub 10^7 bacterii aerobe/g, sub 10^5 fungi/g, sub 10^2 tulpini de *Escherichia coli*/g (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

În cadrul studiului au fost analizate 12 probe de *Chamomillae flos* (flori de muşeţel) provenite de la producători români şi importate, dar şi probe comercializate în pieţe din Iaşi şi Botoşani.

Pentru fiecare probă au fost realizate două tipuri de extracte, codificate astfel:

- E-FE - reprezentând maceratul în tampon fosfat-peptonă pH 7 (produs vegetal : solvent 1 : 10), după indicaţiile FE V, şi
- E-FR - infuzia, realizată conform indicaţiilor FR X (produs vegetal : solvent 3 : 100).

Extractele au fost însămânţate pe medii de cultură: agar (pentru numărul total de germeni aerobi), Chapman (pentru stafilococi), MacConkey (pentru *Enterobacteriaceae*), Sabouraud (pentru fungi).

Câte 1 mL din extractele obţinute şi din diluţiile 1 : 10, 1 : 100, au fost însămânţate pe medii de cultură (20 mL mediu). Plăcile Petri au fost incubate: 5 zile, la 35°C, când s-au dezvoltat bacteriile, respectiv 7 zile, la 25°C, când a fost favorizată proliferarea fungilor.

După 5 şi respectiv, 7 zile a fost determinat numărul de colonii, iar în funcţie de tipul extractului şi diluţie s-a determinat numărul de unităţi formatoare de colonii. Rezultatele au fost exprimate în număr unităţi formatoare de colonii/g produs vegetal (UFC/g).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Valorile determinate pentru cele două tipuri de extracte sunt prezentate în tabelul I.

S-a observat un număr relativ redus de germeni aerobi (maximum $1,4 \cdot 10^4$) în toate probele analizate, acesta fiind sub limita prevăzută de FE V. Contaminarea cea mai puternică a fost observată la P 11, care prezenta din start mucegai.

Calitatea produsului vegetal proaspăt, dar mai ales modul în care este manipulat acesta, va influenţa semnificativ calitatea produsului final. Astfel, se observă variaţii foarte mari ale calităţii microbiologice între produsele care au aceeaşi provenienţă (acelaşi producător, dar şarje diferite), cum sunt P 2 şi P 3. Proba 3 conţine de 12 ori mai mulţi germeni aerobi comparativ cu P 2.

Prin infuzare, nivelul contaminării microbiologice scade, dar procentual, reducerea este diferită de la o probă la alta. Cu siguranţă, această variaţie mare trebuie pusă pe seama spectrului diferit al încărcăturii microbiene şi fungice care există pe produsul vegetal în momentul realizării determinării şi care depinde de: locul de recoltare al probei, de condiţiile de mediu şi de condiţiile de uscare şi conservare (adecvate/ inadecvate) până la momentul studiului.

Stafilococul auriu este un microorganism puţin rezistent în condiţiile unui mediu ambiant normal, şi cu atât mai mult, la tratarea materialului vegetal cu apă în fierbere, caracteristică infuzării. De aceea FE nu prevede controlul materialelor vegetale în scopul identificării prezenţei tulpinilor de *Staphylococcus aureus*, ceea ce totodată explică lipsa unei limitări în acest sens.

Prezenţa ***colibacililor*** pe materialele vegetale reprezintă un indicator al lipsei de igienă (contaminare prin ape reziduale, lipsă de igienă la prelucrare).

În 4 din cele 12 probe de produse vegetale analizate, numărul de unităţi formatoare de colonii de *Escherichia coli*, este egal sau peste limita admisă de FE. Prelucrarea termică a acestor produse determină o reducere importantă a numărului de colonii de *E. coli*, excepţie făcând P 11, unde reducerea este doar de 28,57%.

Tulpini de *Salmonella* au fost identificate doar în 3 probe prelucrate E-FE, şi anume: P 3 (23 UFC/g), P 11 (5 UFC/g), P 12 (2 UFC/g). Tratamentul termic prin infuzare (E-FR) a determinat distrugerea tuturor tulpinilor de *Salmonella*.

După 2 zile de la incubare a probelor pe mediul Sabouraud la 25°C, s-a observat apariţia primelor colonii fungice, cu ritm rapid de dezvoltare. Ca şi în cazul celorlalte microorganisme, pentru fungi nu s-a observat o depăşire a limitei maxime indicate de Farmacopeea Europeană (10^5 UFC fungi/g).

TABELUL I

Gradul încărcăturii microbiene a probelor de *Chamomillae flos*

	Proba											
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12
Germeni aerobi												
UFC/g pt. **E-FE**	2400	500	6000	320	7000	6000	6000	6000	5200	10000	14000	5020
UFC/g pt. **E-FR**	600	150	5000	100	6000	4000	5600	1200	760	6000	12800	4000
Staphylococcus sp.												
UFC/g pt. **E-FE**	1	1	53	1	15	71	35	78	47	17	25	52
UFC/g pt. **E-FR**	0	0	41	0	2	17	25	12	0	0	4	37
Escherichia coli												
UFC/g pt. **E-FE**	6	12	**170***	4	**100***	**114***	6	**160***	36	48	21	65
UFC/g pt. **E-FR**	3	4	50	0	49	7	1	7	4	1	15	3
Fungi												
UFC/g pt. **E-FE**	1400	100	3200	100	2960	6000	6000	2800	1020	8000	10000	2960
UFC/g pt. **E-FR**	20	20	480	10	80	1260	200	120	40	100	1000	360

* - nr. UFC *Escherichia coli*/g peste limita FE V (10^2 UFC/g)

Tratarea probelor cu apă în fierbere a determinat o reducere importantă a gradului încărcăturii fungice, în medie cu 90%, reducerea fiind mai pronunţată comparativ cu cea observată pentru tulpinile bacteriene.

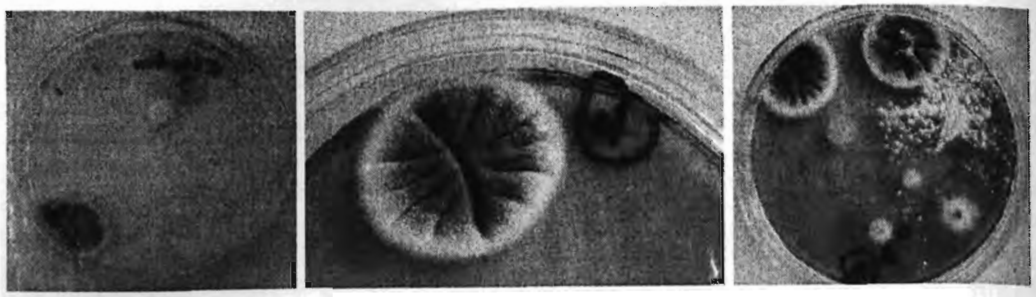
Dintre tulpinile fungice am putut identifica în urma examenului macro- şi microscopic tulpini de: *Rhizopus nigricans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus flavus*, *Cladosporium* sp. precum şi diferite specii de *Penicillium* (fig. 1).

Din punct de vedere cantitativ în cazul probelor 5, 7, 11, predomină tulpinile de *Rhizopus nigricans*, care au un ritm rapid de dezvoltare; practic acestea invadează placa, caracteristică fiind aviditatea faţă de aer şi tendinţa de a se dezvolta către marginile plăcii. Literatura (3) menţionează faptul că *Rhizopus nigricans* are capacitatea de a sintetiza o hemolizină, dar şi alte toxine cum ar fi acidul bangkrek, o toxiflavină şi paraziticolul, care la ingerare, modifică metabolismul progesteronei.

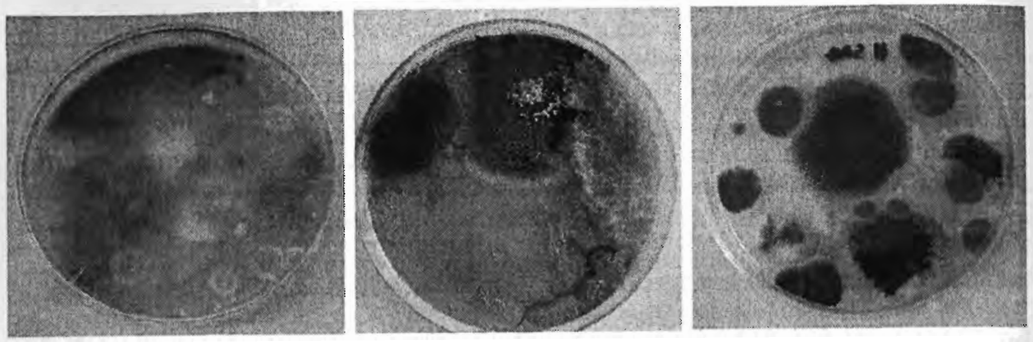
Speciile de *Penicillium* formează colonii de culoare verde, având, spre maturitate, marginile bine delimitate, de culoare albă, în timp ce mijlocul poate fi proeminent (P 3) sau plan (P 11), dar şi imersat în mediu (P 10, P 11).

Cultivarea aspergiliilor pe mediul Sabouraud a evidenţiat capacitatea de a sintetiza micotoxine doar pentru tulpina de *Aspergillus niger* izolată din P 11, marginea coloniei prezentând o uşoară fluorescenţă albastră caracteristică aflatoxinelor B_1 şi B_2. Probabil condiţiile precare de mediu nu au permis această sinteză în cazul a mai multor probe, fiind necesar un mediu cu calităţi nutritive mult superioare celor pe care le are mediul Sabouraud. Este cunoscut şi faptul că aceste tulpini au o capacitate mai redusă de a sintetiza aflatoxine *in vitro*, pe medii de cultură sintetice comparativ cu mediile naturale (4,5).

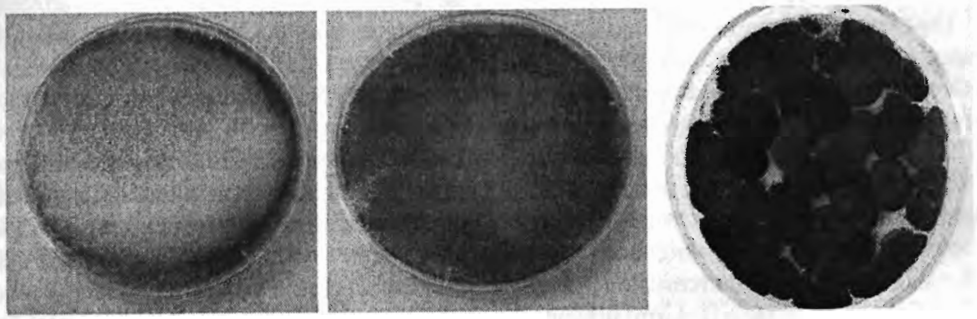
De asemenea, conform datelor din literatură, contaminarea concomitentă a unui substrat cu tulpini de *Rhizopus* în cantitate



Penicillium sp. - P 3 *Penicillium sp.* - P 10 *Penicillium sp.* - P 11



Aspergillus versicolor - P6 *Aspergillus niger* - P 12 *Penicillium sp.* + *Aspergillus niger* - P 11



Rhizopus nigricans - P 5 *Rhizopus nigricans* - P 11 *Cladosporium sp.* - P 11

Fig. 1. Tulpini fungice izolate din probele de *Chamomillae flos*

mare, blochează capacitatea tulpinilor de *Aspergillus* de a sintetiza aflatoxine (6).

Aspergillus flavus a fost identificat în probele 3 şi 10, tulpina are o capacitate deosebită de a se dezvolta pe substraturile vegetale în condiţii variabile de mediu şi este considerată cea mai toxică tulpină de *Aspergillus* datorită sintezei de aflatoxine, sterigmatocistină, acid kojic (3).

Aspergillus versicolor a fost evidenţiat în cazul probei 6 şi are capacitatea de a sintetiza sterigmatocistină, versicolorină, aversină, primele două fiind intermediari în sinteza aflatoxinelor (3).

Aspergillus niger este cea mai frecvent întâlnită specie a genului, fiind evidenţiată în P 3, P 11 (predomină) şi P 12. Coloniile sunt de culoare neagră au aspect granular,

cu marginea regulată şi pot prezenta uşoare striuri aşa cum se observă la 2 colonii izolate din proba 11.

Doar în cazul probei 11 a fost evidenţiată prezenţa şi a unei specii de *Cladosporium* care iniţial a prezentat colonii negre, distanţate între ele, densitatea acestora a crescut după 7 zile, identitatea fiecăreia păstrându-se.

CONCLUZII

Contaminarea biologică a probelor de muşeţel analizate a dovedit o încărcare iniţială **masivă** cu tulpini fungice, variind între 85,61% la P 2 şi 99,50% la P 1.

Un aspect important, care nu trebuie neglijat, mai ales în condiţii de conservare necorespunzătoare a muşeţelului este prezenţa, în material, a numeroase tipuri de levuri, a căror echipament enzimatic poate contribui la degradarea produsului vegetal.

Reducerea gradului de încărcare microbiologică prin tratare cu apă în fierbere şi repausul de 30 de minute după aceasta, subliniază importanţa respectării acestui mod de preparare a infuziilor. De cele mai multe ori însă, pe ambalajul produselor comerciale, producătorul nu respectă în indicaţii prevederile de preparare ale infuziei reglementate prin FR X, ci indică simplu: o linguriţă/un pliculeţ se tratează cu apă fiartă (o cană) şi se lasă 5 minute (eventual 10 minute) în repaus.

În general, gradul încărcării microbiene este redus în cazul probelor de *Chamomillae flos*, dar nu trebuie neglijată identificarea, în câteva probe, a tulpinilor de *Escherichia coli* peste limitele admise. De asemenea, faptul că dintre tulpinile de *Aspergillus* izolate doar una a sintetizat aflatoxine pe mediul de cultură sintetic, nu garantează lipsa riscurilor la consumul produselor contaminate cu aceste tulpini. În condiţii favorabile de mediu tulpinile de *Aspergillus* pot sintetiza aflatoxine, substanţe fără culoare, gust sau miros, termostabile şi nedegradabile în condiţii normale de prelucrare a materialului vegetal, dar extrem de toxice pentru organismul uman, aflatoxina B_1 fiind considerată cel mai puternic carcinogen cunoscut.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * *European Pharmacopoeia*. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2005.
2. * * * *Farmacopeea Română*. Ediţia a X-a, Bucureşti: Ed. Medicală, 1993.
3. Hulea A, Oprea M, Iliescu H. *Determinator pentru identificarea ciupercilor potenţial toxicogene pe furaje*. Bucureşti: Ed. Ceres, 2005.
4. Fente CA, Ordaz JJ, Vázquez BI, Franco CM, Cepeda A. New additive for culture media for rapid identification of aflatoxin-producing *Aspergillus* strains. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67 (10): 4858-4862.
5. Jaimez Ordaz J, Fente CA, Vazquez BI, Franco CM, Cepeda A. Development of a method for direct visual determination of aflatoxin production by colonies of the *Aspergillus flavus* group. *Int J Food Microbiol* 2003; 83 (2): 219-225.
6. Kusumaningtyas E, Widiastuti R, Maryam R. Reduction of aflatoxin B_1 in chicken feed by using *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhisopus oligosporus* and their combination. *Mycopathologia* 2006; 162 (4): 307-311.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ ÎN ULTRAVIOLET A TENOXICAMULUI FOLOSIND CA REACTIV SOLUŢIA DE IOD

Mariana Mândrescu[1], A.F. Şpac[2], V. Dorneanu[3]
1. Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie şi Imunologie
„I. Cantacuzino" filiala Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
2. Disciplina de Chimie-Fizică
3. Disciplina de Chimie Analitică

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN ULTRAVIOLET OF TENOXICAM USING IODINE SOLUTION AS REAGENT (Abstract): For the tenoxicam determination (Nonsteroidal Antiinflammatory Drug - NSAID) it was developed a spectrophotometric method, after the coupling reaction of tenoxicam with iodine, in methanolic medium, with maximum of absorbance at 289 nm. **Materials and method**: The practical working conditions were established. In the 0.5 ÷ 5.0 μg/mL range of tenoxicam concentration, were used $5x10^{-3}$ M iodine solution and 0.5 N hydrocloric acid. The stability of product were evaluated for 30 minutes. The developed method was validated. **Results**: The method showed a good linearity in the range of 0.5 ÷ 5.0 μg/mL (the correlation coefficient r = 0.9995). The detection limit (LD) was 0.14 μg/mL and the quantification limit (LQ) was 0.49 μg/mL. There were established the precison (RSD = 1.90%) and the accuracy-recovery in the range 97.27 ÷ 102.56% with a mean recovery of 99.49%. **Conclusions**: The experimental results demonstrated a good sensibility. The specific absorptivity for this method is $A^{1\%}_{1cm,289nm} = 1770$ much higher than tenoxicam in methanol ($A^{1\%}_{1cm,360nm} = 323$).

Key words: TENOXICAM, SPECTROPHOTOMETRIC METHOD, VALIDATION

Tenoxicam face parte din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) din generaţia a II-a, fiind indicat în terapia simptomatică a afecţiunilor reumatice inflamatorii dureroase şi degenerative, în artrita reumatoidă, osteoartrită, sciatică, lombalgie, gonartroze etc.

Tenoxicamul se determină cantitativ prin metode spectrofotometrice fie în ultraviolet, fie apelând la o serie de reacţii de culoare (1). Lucrarea de faţă prezintă punerea la punct şi validarea unei metode spectrofotometrice de determinare a tenoxicamului în ultraviolet.

MATERIAL ŞI METODĂ

Reactivi şi aparatură

- Soluţia primară (1 mg/mL) de tenoxicam a fost preparată în metanol prin dizolvarea unei cantităţi de 100 mg tenoxicam (substanţă de referinţă, Roche UK, puritate 99,99%) în balon cotat de 100 mL;
- Soluţia stoc (10 μg/mL) s-a obţinut din soluţia primară prin diluţie 1/100 cu metanol;
- Soluţiile de lucru s-au obţinut din soluţia stoc prin diluare cu metanol până la concentraţii cuprinse între 0,5 şi 5,0 μg/mL;

- Soluţii apoase de iod în iodură de potasiu de concentraţii cuprinse între $5\cdot10^{-5}$ M şi $5\cdot10^{-1}$ M;
- Soluţii apoase de acid clorhidric de concentraţii între 0,05 N şi 1,5N;
- Balanţa analitică Kern 770;
- Spectrofotometru UV-VIS Hewlett Packard 8453.

Principiul metodei

Soluţia metanolică de tenoxicam formează cu iodul în prezenţă de acid clorhidric un compus ce prezintă un maxim de absorbţie la 289 nm, proporţional cu concentraţia probei.

Stabilirea lungimii de undă de detecţie

S-a preparat o probă de tenoxicam de concentraţie 5,0 μg/mL (3 mL probă), s-a adaugat 1 mL soluţie iod $5x10^{-3}$ M şi 1 mL acid clorhidric 0,5 N. După 30 minute de la preparare, s-a înregistrat spectrul de absorbţie faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii, în cuvă de 1 cm.

Stabilirea condiţiilor optime de lucru

S-au luat în lucru două probe de tenoxicam cu concentraţia minimă şi maximă a domeniului studiat (0,5 μg/mL şi 5,0 μg/mL) în 3 mL probă şi s-au variat diferiţi parametri. Se măsoară absorbanţa la λ_{max} = 289 nm, faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Astfel s-au stabilit:

- *Concentraţia optimă a soluţiei de iod* - s-a lucrat cu soluţii de iod cu concentraţii cuprinse între $5\cdot10^{-5}$M şi $5\cdot10^{-1}$M
- *Aciditatea necesară reacţiei* - s-a lucrat cu soluţii de acid clorhidric având concentraţia cuprinsă între 0,05 N şi 1,5 N
- *Stabilitatea probelor* - S-a măsurat absorbanţa probelor la lungimea de undă 289 nm după diferite perioade de timp variind de la 10 minute până la 60 de minute.

Mod de lucru

La un volum de 3 mL probă sau soluţie etalon conţinând 0,5÷5,0 μg/mL tenoxicam se adaugă 1 mL soluţie iod $5\cdot10^{-3}$ M şi 1 mL soluţie acid clorhidric 0,5 N. După 30 minute se măsoară absorbanţa la lungimea de undă de 289 nm în cuvă de 1 cm, faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Validarea metodei

S-a urmărit: determinarea linearităţii, a limitei de detecţie, a limitei de cuantificare, a preciziei (precizia sistemului şi precizia metodei) şi a exactităţii (2,3,4,5).

Determinarea linearităţii: Au fost preparate soluţii de tenoxicam în domeniul de concentraţie 2,5 ÷ 25 μg/probă, respectiv 0,5 ÷ 5,0 μg/mL. După obţinerea compusului final, se măsoară absorbanţa fiecărei probe faţă de un martor obţinut în aceleaşi condiţii, la lungimea de undă de 289 nm. Datele obţinute s-au prelucrat prin regresie matematică şi s-a trasat curba de calibrare.

Metoda se consideră lineară dacă coeficientul de corelaţie este mai mare decât 0,998.

Limita de detecţie şi cuantificare s-a calculat utilizând formulele (A) şi (B): (3,4)

LD = 3 x SE / Panta (A)

LC = 10 x SE / Panta (B)

unde SE este eroarea standard a dreptei de regresie.

Precizia: Pentru determinarea preciziei s-a determinat precizia sistemului şi precizia metodei de determinare a tenoxicamului.

Pentru a evalua precizia sistemului s-au efectuat un număr de 10 determinări pentru aceeaşi probă (2,5 μg/mL) în aceleaşi condiţii experimentale, măsurându-se valorile absorbanţelor. S-a calculat valoarea medie, deviaţia standard şi deviaţia standard relativă.

Pentru determinarea preciziei metodei de lucru, au fost analizate probe într-un domeniu de concentraţie de ± 25% faţă de concentraţia de interes ce are valoarea de 2,5 μg/mL (2,0, 2,5, 3,0 μg/mL). Pentru fiecare valoare a concentraţiei au fost efectuate un număr de trei determinări. Au fost efectuate două seturi de determinări, în zile diferite, pentru a evalua şi repetabilitatea determinărilor. Precizia se exprimă prin deviaţia standard relativă (RSD) a valorilor obţinute care nu trebuie să fie mai mare de 2%.

Exactitatea : Pentru evaluarea exactităţii metodei au fost analizate probe preparate prin metoda adaosului. Astfel într-o soluţie ce conţine o cantitate cunoscută de standard (1 mg/mL), se introduc volume de soluţie de tenoxicam astfel încât să se obţină concentraţii de 2,0, 2,5, 3,0 µg/mL. Pentru fiecare valoare a concentraţiei au fost efectuate un număr de trei determinări.

Exactitatea metodei se exprimă prin procentul de regăsire a cantităţii de substanţă luată în studiu care trebuie să fie in domeniul 95 ÷ 105%.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din analiza spectrului de absorbţie al produsului de reacţie (fig. 1.) s-a constatat că acesta prezintă două maxime de absorbţie la lungimea de undă de 289 nm şi 356 nm cu absorbanţa specifică :

$$A^{1\%}_{1cm,289nm} = 1770\,,\quad A^{1\%}_{1cm,356nm} = 1254\,.$$

Tenoxicamul în metanol prezintă de asemenea două maxime de absorbţie la 279 nm şi 360 nm având absorbanţa specifică $A^{1\%}_{1cm,279nm} = 220$, $A^{1\%}_{1cm,360nm} = 323$. Se observă că la 289 nm absorbanţa specifică a produsului de reacţie este de aproximativ cinci ori mai mare decât absorbanţa specifică a tenoxicamului în metanol la 360 nm.

S-a stabilit concentraţia optimă a soluţiei de iod la $5x10^{-3}$M (tab. I) şi s-a constatat că aciditatea necesară reacţiei se realizează prin adăugarea unui volum de 1 mL soluţie acid clorhidric 0,5 N (tab. II). S-a constatat că absorbanţa poate fi citită după 30 minute de la adăugarea reactivilor, iar produsul de reacţie este stabil încă 30 minute (tab. III).

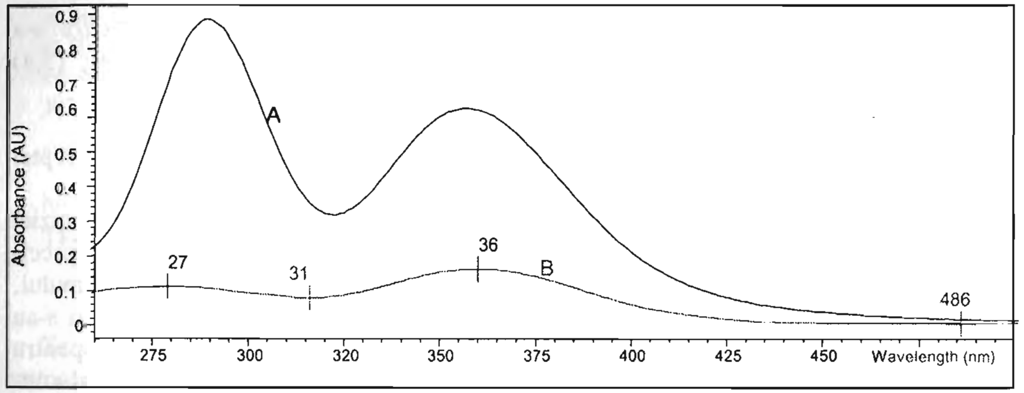


Fig. 1. Spectre de absorbţie. A = Spectrul produsului de reacţie 5 µg/mL (λ_{max}=289 nm) ; B = Spectrul tenoxicamului în metanol 5 µg/mL (λ_{max}=360 nm)

TABELUL I

Concentraţia soluţiei de iod

Conc. solutiei de iod	Absorbanţa	
	0,5µg/mL	5,0µg/mL
$5x10^{-5}$M	0,09411	0,24752
$5x10^{-4}$M	0,19149	0,57714
$5x10^{-3}$M	**0,24555**	**0,88622**
$5x10^{-2}$M	**0,24365**	**0,88417**
$5x10^{-1}$M	**0,24521**	**0.88423**

TABELUL II

Aciditatea necesară reacţiei

Conc. acidului clorhidric	Absorbanţa	
	0,5µg/mL	5,0µg/mL
0,05N	0,09821	0,2411
0,10N	0,16251	0,46551
0,25N	0,21325	0,7421
0,50N	**0,24785**	**0,88621**
1,00N	**0,24758**	**0,88411**
1,50N	**0,24531**	**0,87952**

TABELUL III

Stabilitatea probelor

		Timp (minute)					
		10	20	30	40	50	60
Absor-banţa	0,5 µg/mL	0,08451	0,18352	**0,24558**	**0,24554**	**0,24582**	**0,24562**
	5,0 µg/mL	0,35583	0,69391	**0,88410**	**0,88401**	**0,88405**	**0,88409**

TABELUL IV

Determinarea linearităţii metodei

Conc. µg/mL	Absorbanţa				
	I	II	III	IV	Media
0,5	0,24450	0,25214	0,23621	0,26213	0,24875
1,0	0,32630	0,33145	0,32145	0,31721	0,32410
1,5	0,38452	0,38012	0,37921	0,38042	0,38107
2,0	0,45063	0,46213	0,45423	0,44175	0,45219
2,5	0,51921	0,50423	0,51492	0,51464	0,51325
3,0	0,59837	0,57613	0,58241	0,59245	0,58734
3,5	0,66123	0,65234	0,65246	0,66752	0,65839
4,0	0,73189	0,74215	0,73482	0,74125	0,73753
4,5	0,80149	0,81425	0,80145	0,79591	0,80328
5,0	0,88530	0,88102	0,88078	0,87421	0,88033
Date statistice: Coeficient de corelaţie şi regresie **r = 0,9995, r^2 = 0,999** Eroare standard = **0,00685** Intercept = **0,1748** Panta = **0,1395**					

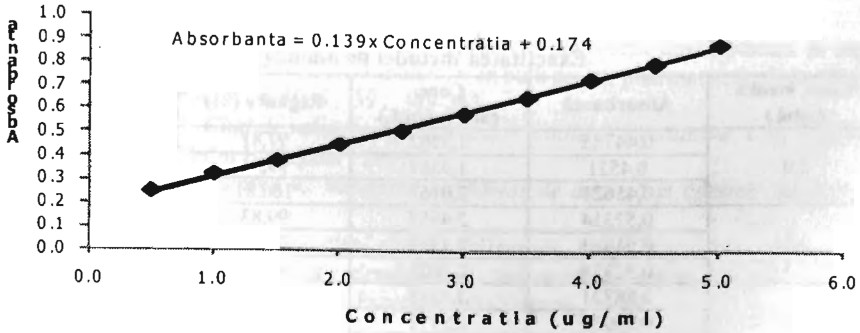


Fig. 2. Dreapta de calibrare

Validarea metodei

Determinarea linearităţii : S-a studiat linearitatea pentru domeniul de concentraţie 0,5 ÷ 5,0 µg/mL. Datele obţinute sunt evaluate statistic (tab. IV), iar prelucrarea acestora conduce la obţinerea dreptei de calibrare (fig. 2).

Conform datelor experimentale obţinute metoda de determinare a tenoxicamului prin spectrofotometrie în ultraviolet este lineară pe domeniul studiat (0,5 ÷ 5,0 µg/mL), coeficientul de corelaţie fiind r =0,9995.

După evaluarea statistică a linearităţii metodei s-au calculat limita de detecţie LD şi limita de cuantificare LC :

$$LD = \frac{3\times 0{,}00685}{0{,}1395} = 0{,}14\,\mu g/\text{mL}$$

$$LC = \frac{10\times 0{,}00685}{0{,}1395} = 0{,}49\,\mu g/mL$$

TABELUL V
Precizia sistemului

Nr. det.	Absorbanţă	Nr. det.	Absorbanţă	Date statistice
1	0,52711	6	0,52330	**Medie** = 0,52412 **SD** = 0,0016 **RSD** =0,3029 %
2	0,52412	7	0,52345	
3	0,52401	8	0,52654	
4	0,52341	9	0,52455	
5	0,52245	10	0,52231	

TABELUL VI
Precizia metodei

Conc. teoretică (µg/mL)	Setul I			Setul II		
	Absorbanţă	Conc. calc. (µg/mL)	Regăsire %	Absorbanţă	Conc. calc. (µg/mL)	Regăsire %
2	0,44747	1,9535	97,68	0,45212	1,9869	99,34
	0,46212	2,0585	102,93	0,46284	2,0637	103,18
	0,45745	2,0251	101,25	0,45841	2,0319	101,60
2,5	0,53410	2,5743	102,97	0,52103	2,4806	99,22
	0,52781	2,5292	101,17	0,51912	2,4670	98,68
	0,52114	2,4814	99,26	0,53012	2,5458	101,83
3	0,60492	3,0818	102,72	0,60412	3,0760	102,53
	0,59231	2,9914	99,71	0,59147	2,9854	99,51
	0,60421	3,0767	102,55	0,61023	3,1198	103,99
Date statistice	**Medie** = 101,13 % **SD** = 1,89; **RSD** =1,87 %			**Medie** = 101,10 % **SD** =1,95; **RSD** =1,93 %		

TABELUL VII
Exactitatea metodei de analiză

Nr.	Conc. teoretică (µg/mL)	Absorbanţă	Conc. calc. (µg/mL)	Regăsire (%)	Date statistice
1	2,0	0,44785	1,9562	97,81	**Media** = 99,49 % **Minim** = 97,27 % **Maxim** = 102,56 %
2		0,4521	1,9867	99,34	
3		0,45621	2,0161	100,81	
4	2,5	0,52314	2,4957	99,83	
5		0,51423	2,4319	97,27	
6		0,52378	2,5003	100,01	
7	3,0	0,58721	2,9548	98,49	
8		0,59035	2,9773	99,24	
9		0,60423	3,0768	102,56	

Precizia sistemului : Pentru a evalua precizia sistemului s-a calculat deviaţia standard relativă (tab. V).

Conform datelor obţinute în urma prelucrării statistice, deviaţia standard relativă (RSD) are valoarea 0,3029%, valoare ce demonstrează o precizie bună a sistemului.

Precizia metodei : Din valorile experimentale ale absorbanţei măsurate se calculează concentraţia probei utilizând ecuaţia dreptei de regresie (tab. VI).

Se constată că atât pentru fiecare set de date separat cât şi pentru ambele seturi de date luate împreună (RSD = 1,90%) deviaţia standard relativă are o valoare mai mică de 2%, ceea ce demonstrează că metoda de analiză propusă este precisă.

Exactitatea : Din valorile experimentale ale absorbanţei măsurate s-a calculat concentraţia probei utilizând ecuaţia dreptei de regresie (tab. VII).

Analizând datele din tabelul VII se observă că pe domeniul de concentraţie studiat, regăsirea medie este de 99,49% (minim 97,27% şi maxim 102,56%). Aceste valori demonstrează faptul că metoda de analiză propusă este exactă.

CONCLUZII

A fost pusă la punct o metodă spectrofotometrică în ultraviolet a tenoxicamului, prin cuplare cu iod în mediu acid, compus ce prezintă un maxim de absorbţie la 289 nm, comparativ cu tenoxicamul în metanol care prezintă un maxim de absorbţie la 360 nm.

Absorbanţa specifică pentru soluţia de tenoxicam în metanol şi respectiv produsul de reacţie sunt: $A^{1\%}_{1cm,360nm} = 323$, respectiv $A^{1\%}_{1cm,289nm} = 1770$. Deci prin această metodă, sensibilitatea determinării tenoxicamului creşte de peste 5 ori.

S-au stabilit parametrii optimi de reacţie: lungimea de undă pentru absorbanţa maximă (289 nm), concentraţia soluţiei de iod ($5x10^{-3}$M), aciditatea necesară reacţiei (se realizează prin adăugarea a 1 mL soluţie acid clorhidric 0,5 N) şi timpul optim de măsurare a absorbanţei (30 minute).

Metoda de analiză a fost validată, stabilindu-se, linearitatea metodei (pe domeniul 0,5 ÷ 5,0 µg/mL), coeficientul de corelaţie (r = 0,9995), limita de detecţie (0,14 µg/mL), limita de cuantificare (0,49 µg/mL), precizia metodei (RSD=1,90%) şi exactitatea metodei (regăsire medie = 99,49%).

În concluzie, metoda de analiză propusă este simplă, uşor de executat şi foarte sensibilă. De asemenea metoda este lineară, precisă şi exactă.

BIBLIOGRAFIE

1. Nageswara RR, Meena S, Raghuram RA. An overview of the recent developments in analytical methodologies for determination of COX-2 inhibitors in bulk drugs, pharmaceuticals and biological matrices. *J Pharm Biomed Anal* 2005 ; 39 : 349-363.
2. Oprean R, Rozet E et al. *Ghid de validare a procedurilor analitice cantitative*. Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu" 2007.
3. Roman L, Bojiţă M, Săndulescu R. *Validarea metodelor de analiză şi control*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.
4. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem* 1996 ; 305A/309A.
5. *** US EPA. *Guidance for methods development and methods validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program*. Washington, 1995.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

CONTRIBUŢII LA ANALIZA FITOCHIMICĂ A POLIFENOLILOR EXISTENŢI ÎN EXTRACTE HIDROALCOOLICE PREPARATE DIN MOSTRE COMERCIALE DE *CHAMOMILLAE FLOS*

Oana Cioancă[1], Monica Hăncianu[1], A. Şpac[2], Anca Miron[1], Ursula Stănescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1. Disciplina de Farmacognozie - Fitoterapie
2. Disciplina de Chimie fizică

CONTRIBUTIONS TO THE PHYTOCHEMICHAL STUDY OF POLYPHENOLS FROM 10 HYDROALCOHOLIC EXTRACTS OF *CHAMOMILLAE FLOS* (Abstract): Continuing a series of studies that intend to evaluate the pharmaceutical quality of 10 commercial samples of chamomile, we tried to investigate the chemical composition of the hydroalcoholic extracts obtained in our laboratory, starting from this raw material. **Material and method**: The qualitative and semiquantitative analisys of the extracts was done by HPLC means. **Results**: All extractive solutions have a high content in ferulic acid, whereas the caffeic acid level is the lowest. Regarding the flavonoids, there are many quantitative differences between the samples: one extract lacking the rutoside and two of them having low apigenin-7-glucoside contents. **Key words**: CHAMOMILE EXTRACTS, POLYPHENOLS, HPLC

Continuând o serie de studii întreprinse asupra unor mostre comerciale de flori de muşeţel, achiziţionate din reţeaua noastră farmaceutică, ne-am propus să analizăm un număr de zece probe atât din punct de vedere al calităţii materialului vegetal oferit de producători (prin prisma aspectului macroscopic, a contaminării microbiologice şi fungice şi a poluării cu metale grele), cât şi din punct de vedere chimic, ştiut fiind că aceasta se va reflecta apoi în activitatea farmacologică pe care preparatele obţinute din el, le vor exercita la administrare.

Determinările chimice (CSS, HPLC, GC-MS, spectrofotometrice) realizate pentru aceleaşi 10 probe de flori de muşeţel în scopul identificării şi cuantificării polifenolilor acizi, a flavonoidelor şi a componentelor volatile scoseseră în evidenţă faptul că materialul vegetal oferit pe piaţa farmaceutică sub denumirea *Chamomillae flos* este neuniform (şi uneori, chiar necorespunzător) atât ca aspect, cât mai ales ca şi compoziţie chimică respectiv, conţinut în principii farmacologic active.

În acest context ne-am pus problema, în ce măsură extractele preparate din materie primă diferită (flori de muşeţel) pot fi considerate ca fiind similare (fitoechivalente) şi totodată, în ce măsură sunt capabile a asigura eficienţa terapeutică.

Plecând de la aceste consideraţii, studiul de faţă s-a axat pe identificarea şi dozarea unor principii biologic active (flavonoide şi acizi polifenolici) în extracte de tip tinctură obţinute din produsul investigat, având în vedere faptul că în plan european, pentru muşeţel există reglementări care solicită producătorului un control riguros atât al materiei prime, indiferent de provenienţă (flora spontană sau cultură), cât şi a preparatelor realizate din aceasta; ba mai mult, în multe dintre ţările Comunităţii Europene, muşeţelul farmaceutic se obţine numai din culturi controlate, pentru realizarea cărora se utilizează câteva clone recunoscute ca fiind bogate în principii farmacologic active.

MATERIAL ŞI METODE

Materialul vegetal uscat a fost reprezentat de *Chamomillae flos* constituit din 9 probe comerciale de muşeţel (achiziţionate din reţeaua farmaceutică în perioada aprilie-mai 2005) provenind de la diferiţi producători autohtoni, la care s-a adăugat ca martor, o probă conformă cu reglementările europene. Mostrele au fost codificate (tab. I), ţinându-se cont de modul de condiţionare: în saşet şi respectiv, ambalaj de 50 - 100 g, pentru acestea din urmă folosind în continuare ca prescurtare, termenul „vrac". Ca martor, acestora li s-a adăugat o probă de muşeţel la saşet, distribuit doar prin reţeaua farmaceutică din Germania, Elveţia şi Austria, de către Fa. Sidroga (C0). În acest caz inflorescenţele provin din culturi de muşeţel, iar materialul vegetal corespunde prevederilor Ph.Eu.

Obţinerea extractelor de tip tinctură: tincturile de muşeţel au fost preparate în conformitate cu prevederile FR X, suppl. 2006, raportul drog/extract fiind de 1:5 (g/g; solvent etanol 70).

Determinarea calitativă şi semicantitativă a conţinutului în acizi polifenolici şi flavonoide s-a făcut prin cromatografie de lichide cu fază inversă, în gradient linear de acetonitril-acetat de sodiu adusă la pH = 2,5 cu acid acetic.

Sistemul HPLC: Agilent 1100, cu înregistrarea şi integrarea cromatogramelor prin sistemul computerizat Borwin şi detector multidiode; faza staţionară: Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm; 5 μm); temperatura coloanei: 30^0C; faza mobilă: componenta A = acetat de sodiu 2 mM adus la pH = 2,5 cu acid acetic; componenta B = acetonitril; gradient de concentraţie A:B t_0= 98:2, t_{20} = 86:14, t_{40} = 80:20, t_{50} = 70:30, t_{60} = 75:35, t_{65} = 98:2, t_{70} = 98:2; debit: 1 mL/min; temperatura în compartimentul coloanei a fost menţinută constant la 25^0C. Detecţie: UV la 320 nm, pentru probe şi etaloane; suplimentar, pentru fiecare etalon s-a înregistrat spectrul de absorbţie în intervalul 200-400 nm, care a fost folosit pentru compararea cu spectrele corespunzătoare picurilor separate din cromatogramele probelor analizate. Volumul aplicat: 100 μL soluţii de analizat, respectiv standard.

Identificarea picurilor s-a realizat atât prin compararea timpilor de retenţie din cromatograma probei cu cei ai etaloanelor,

TABELUL I
Provenienţa probelor comerciale de *Chamomillae flos*

Proba	Producator	Serie	Conditionare	Aspect
C0	Sidroga, CE	6093 3571	Plic 1,5g	flori ligulate şi tubuloase,
C1	Belin	L: 04/295/3	Plic 1,3g	majoritar flori tubuloase, rar flori ligulate
C2	Celmar	L:01.05.21/3/37 L: 12.04.18/2014	Plic 1,8g	majoritar flori tubuloase, rar flori ligulate
C3	Fares	L: 18/ Exp 03.07	Plic 1g	aspect de fân tocat şi flori tubuloase, pedunculi lungi
C4	Aroma Ciprod	L:34/Exp 24.02.07	Plic 1g	fragmente de parte aeriană,
C5	Hofigal	L: 002/ Exp 03.07	Plic 1g	nu se disting clar elementele florale
C6	Digitalis	L: 604/6.04.2005	50g	flori separate de pe receptacul
C7	Cyani	lipseşte specificaţia	50g	produs brunificat cu impurităţi
C8	Stef-Mar	Exp 02.2007	50 g	produs brunificat care conţine numeroase impurităţi
C9	Plafar	L: 05.04	100g	produs brunificat, preponderent flori tubuloase

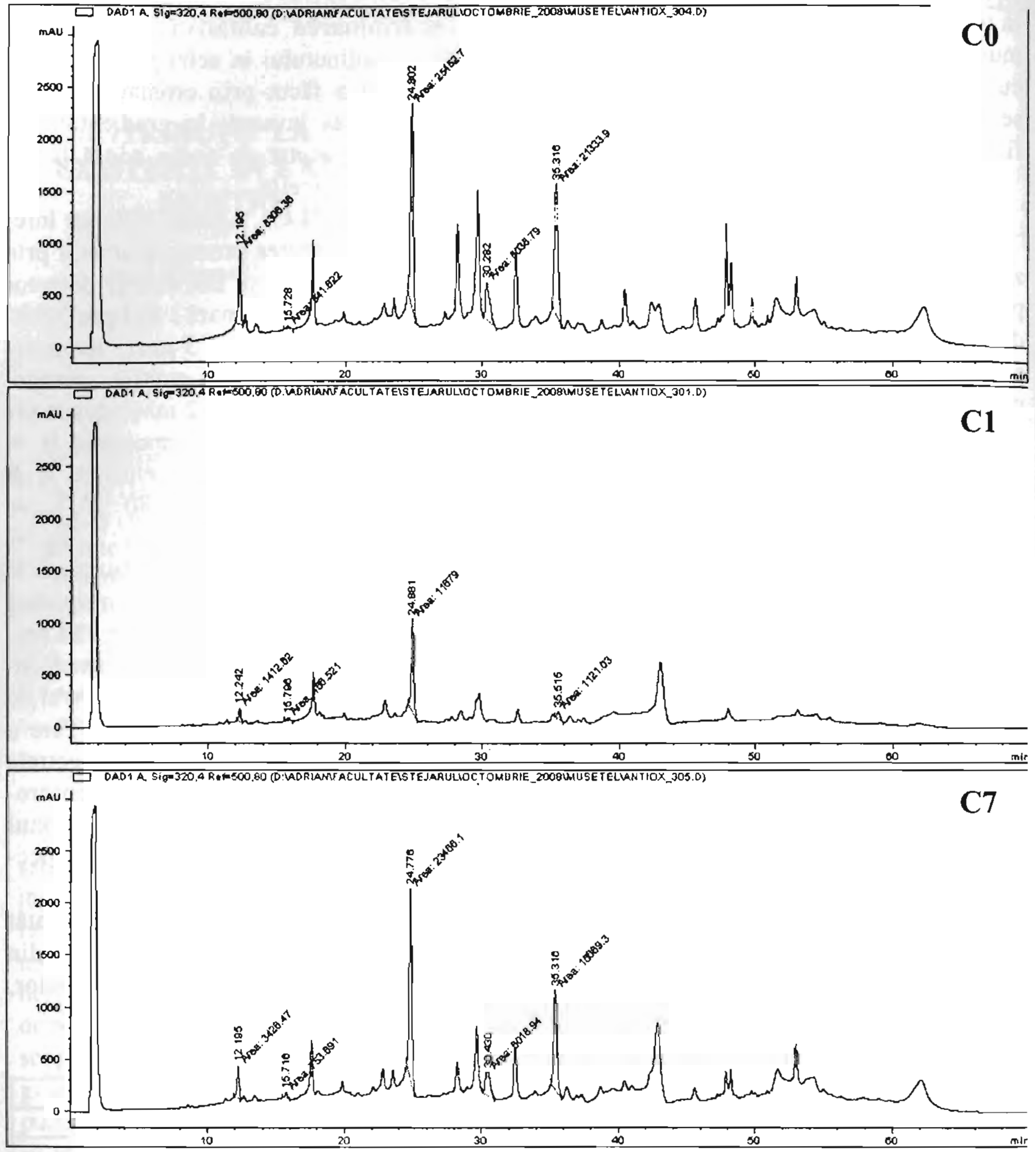


Fig. 1. Cromatogramele HPLC pentru extractele hidroalcoolice realizate din florile de muşeţel provenite de la firmele Sidroga, Belin şi Cyani

cât şi a spectrelor de absorbţie. Pentru compararea spectrală s-a ales ca si factor de prag o valoare de 950, din maxim 1000.

REZULTATE

După ce in fiecare probă au fost identificate cele 5 componente urmărite (acid clorogenic, cafeic, ferulic, rutozidă, apigenol-7-glucozidă), acestea au fost evaluate cantitativ, folosind metoda comparativă faţă de soluţiile standard, de concentraţii cunoscute. Cromatogramele HPLC au fost înregistrate pentru cele 9 probe şi martorul Sidroga (C0), în fig. 1 fiind redate curbele obţinute pentru probele provenite de la firma Sidroga şi Belin, ce conţin cantitatea maximă de apigenol 7-glucozida şi respectiv, Cyani, ce prezintă un conţinut ridicat în rutozidă.

TABELUL II
Concentraţia în polifenoli a extractelor hidroalcoolice de muşetel

Cod	Proba (produs al firmei)	(µg/mL extract)				
		acid clorogenic	acid cafeic	acid ferulic	rutozida	apigenol-7-glucozida
C0	Sidroga	73,686	4,805	226,108	392,969	372,658
C1	Belin	17,749	20,148	86,630	91,843	496,331
C2	Celmar	9,435	11,505	66,306	86,955	306,500
C3	Fares	18,612	15,686	147,854	126,448	299,953
C4	Ciprod	12,531	4,138	103,750	-	19,581
C5	Hofigal	18,631	29,101	193,101	296,722	327,280
C6	Digitalis	5,609	12,653	78,565	208,403	38,171
C7	Cyani	36,540	10,662	268,101	424,500	155,379
C8	Stef-Mar	30,396	6,686	208,460	294,228	291,177
C9	Plafar Bt	17,025	7,064	187,304	393,272	207,431

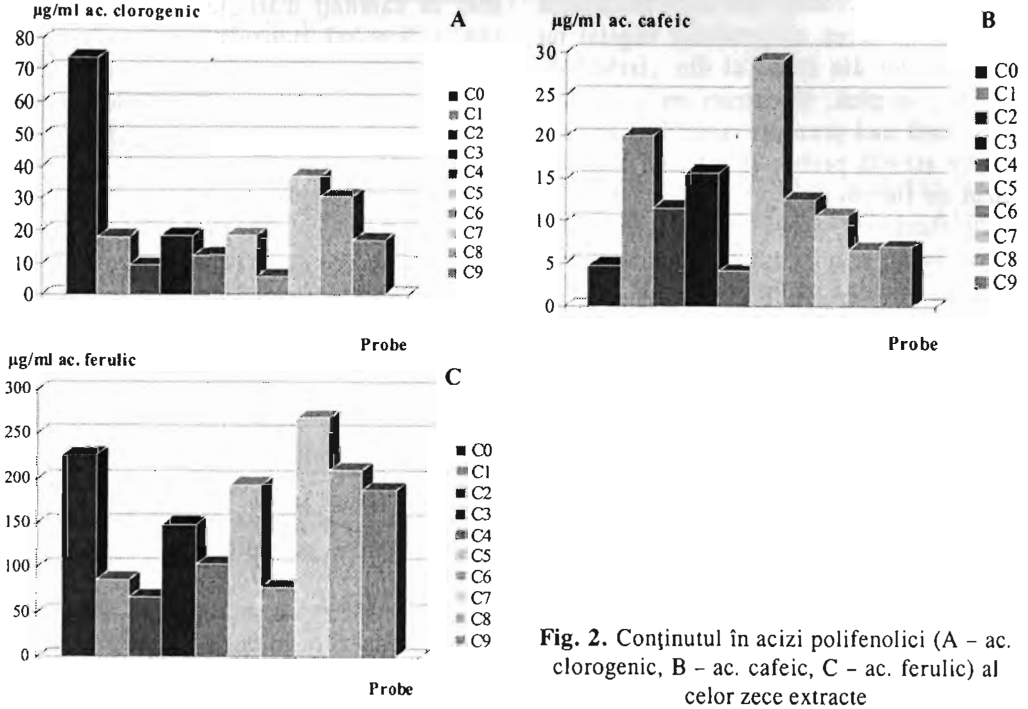


Fig. 2. Conţinutul în acizi polifenolici (A - ac. clorogenic, B - ac. cafeic, C - ac. ferulic) al celor zece extracte

Calculând concentraţiile de acizi polifenolici şi flavonoide urmărite, am obţinut valorile incluse în tabelul II.

Comparând între ele valorile înregistrate şi redându-le grafic am obţinut imaginile din fig. 2 şi 3.

DISCUŢII

Din analiza HPLC întreprinsă rezultă faptul că tincturile preparate din materialul vegetal conţin acid clorogenic, acid cafeic, acid ferulic şi respectiv rutozidă şi apigenol-7-glucozidă în cantităţi ce variază în limite foarte largi de la o probă la alta.

În cazul flavonoidelor, componenta principală pare să fie, în toate probele, apige-

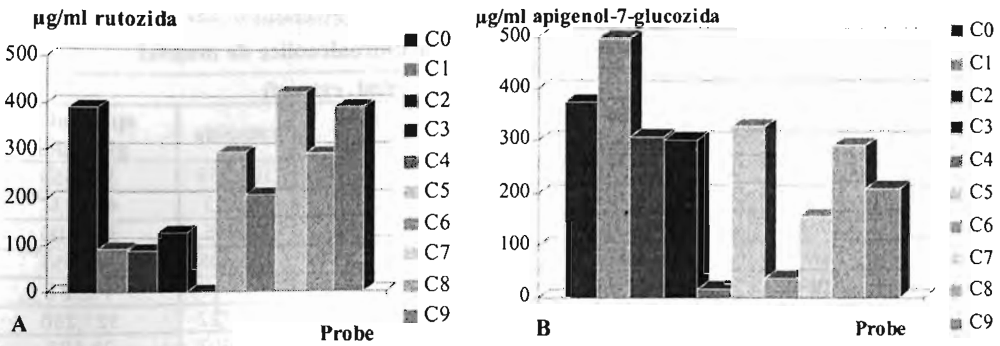


Fig. 3. Reprezentarea grafică a conţinutului în flavone (A - rutozida, B - apigenol-7-glucozida) pentru tincturile de muşeţel

nol-7-glucozida, singură C4 (Ciprod) având o concentraţie redusă, dar care se explică tocmai prin aceea că produsul vegetal nu era constituit din flori, ci din „iarbă" de muşeţel; în plus, în extract nu a putut fi identificată nici prezenţa rutozidei, ceea ce face ca această probă, să aibă un conţinut scăzut de flavonoide.

De asemenea, proba de la Digitalis este săracă în apigenol-7-glucozidă, dar compensează prin conţinutul în rutozidă, a cărei contribuţie la acţiunea spasmolitică a preparatelor este însă redusă; este probabil ca şi în acest caz, natura fragmentelor de floare existente în ceai (preponderent flori tubuloase) să se reflecte în compoziţia chimică.

În cazul probei Fares, apigenol-glucozida este prezentă în cantitate mare, probele Plafar-Botoşani şi apoi, Cyani plasându-se în ordine descrescătoare. Invers, muşeţelul de la Cyani conţine o mare cantitate de rutozidă, proba de la Plafar-Botoşani plasându-se la mijloc, în timp ce Fares nu depăşeşte 126,448 μg/mL.

Cel mai mare conţinut în apigenol-7-glucozidă îl găsim la mostra firmei Belin (496,331 μg/mL), dar al cărei conţinut în rutozidă este modest (91,843 μg/mL).

Am putea concluziona pentru mostrele studiate, că existenţa unei concentraţii mari de apigenol-7-glucozidă se corelează cu un conţinut scăzut în rutozidă şi invers, dar acest lucru este contrazis de martorul Sidroga, la care ambele flavonozide se găsesc în cantităţi mari, la valori apropiate (392,969 μg/mL rutozidă şi 372,658 μg/mL apigenol-glucozidă). Nu trebuie să uităm însă că materialul vegetal condiţionat de Sidroga se obţine din culturi controlate şi concordante cu normele europene.

Dintre acizii polifenolici se pare că acidul ferulic este cel mai bine reprezentat, în timp ce concentraţiile cele mai mici le găsim pentru acidul cafeic.

Constatăm astfel, că din totalul acizilor polifenolici (acid cafeic + acid clorogenic + acid ferulic) identificaţi, Sidroga a prezenţat cele mai mari valori (304,599 μg/mL) dintre mostrele la saşet, urmată fiind de probele C7 şi C8 (Cyani şi Stef-Mar), „vrac", cu 315,303 μg/mL pentru prima, 245,542 μg/mL pentru cea de a doua.

CONCLUZII

Determinările întreprinse anterior pentru identificarea şi dozarea polifenolilor din materia primă vegetală oferită pe piaţă sub denumirea de *Chamomillae flos* demonstraseră neuniformitatea materiei prime vegetale, fapt ce se reflectă mai apoi şi în ceea ce priveşte compoziţia chimică a extractelor care se obţin din aceasta. În extractele hidroalcoolice, componenta flavonoidică majoră care asigură acţiunea spasmolitică cunoscută pentru preparatele din flori de muşeţel s-a dovedit a fi apigenol-7-glucozida, al cărei conţinut variază de la un extract la altul în limite foarte largi, între 19,581 μg/mL (Ciprod) şi 496,331 μg/mL (Belin).

De asemenea, pentru unele probe, rutozida se găseşte şi ea în cantităţi mari.

În ce priveşte conţinutul în acizi polifenolici, se observă că predominant, în toate probele, este acidul ferulic. Coroborând toate datele se constată că dintre mostrele condiţionate în saşet, conţinutul cel mai redus în polifenoli-acizi (acid ferulic + cafeic + clorogenic) îl prezintă proba C2 (Celmar) cu numai 87,246 μg/mL, iar dintre cele vrac, proba C6 (Digitalis) are conţinutul cel mai mic (96,827 μg/mL).

Rezultatele expuse în lucrarea de faţă sunt valabile pentru şarjele de produs *Chamomillae flos* luate în studiu, nefiind posibilă extrapolarea lor la alte loturi ale firmelor respective atâta vreme cât provenienţa materiei prime diferă nu doar de la an la an, ci chiar şi în cadrul aceluiaşi an, achiziţia făcându-se de la recoltatori individuali care furnizează cantităţi limitate de inflorescenţe. Din acest motiv, ar trebui să se elaboreze reglementări precise privind calitatea florilor de muşeţel care ajung la condiţionare, astfel încât să se asigure, în anumite limite, o constanţă a efectului farmacologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Adam KP, Becker H. *Analytik biogener Arzneistoffe*. vol. 4. Stuttgart: WVG, 2000, 347-355.
2. *** *Chamomile Industrial Profiles*. Franke R, Schilcher H. eds.CRC Press Taylor &Francis Group. 2005
3. *** *Farmacopeea Română*. Ed. a X-a. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, suppl. 2006.
4. *** *Farmacopeea Europeană*. Ediţia a V-a, 2005.

NOUTĂŢI

POLIMORFISM GENIC LA COPII CU SINDROM NEFROTIC

Sindromul nefrotic cu leziuni minime (MCNS) la copii este frecvent asociat cu alergii şi producţia de IgE. Subtipul 2 de citokine T helper, cum sunt IL-4 şi IL-13, pot avea un rol important în dezvoltarea atopiei. Autorii au investigat asocierea variaţiilor genice a receptorilor IL-4 a lanţului (IL-4Ra), IL-13 şi semnalul transducţiei şi genelor activatoare a transcripţiei (*STAT6)* cu MCNS. A fost analizat acest polimorfism la 85 copii japonezi (55 băieţi şi 30 fete) cu MCNS şi 127 subiecţi sănătoşi ca lot martor, fără nicio afecţiune alergică sau boală de rinichi. ADN-ul genomic a fost extras din leucocitele din sângele periferic. A fost detectat un singur polimorfism al IL-4Rá (Ile50Val) şi IL-13 (R130Q) prin reacţie specifică de polimerizare în lanţ (PCR). A fost decelată o diferenţă semnificativă în frecvenţa alelelor în gena *STAT6* între MCNS şi grupul de control. Nu a fost semnalată, însă, o diferenţă semnificativă între cele două grupuri pentru variaţiile genelor IL-4Rá şi IL-13. a fost găsită o diferenţă semnificativă în polimorfismul genei IL-4Ra între subgrupurile de MCNS împărţite în funcţie de numărul recăderilor. Aceste rezultate sugerează ca variaţiile genetice în primul exon al genei *STAT6* pot fi asociate cu predispoziţia pentru MCNS şi că variaţia genetică în gena IL-4Ra poate fi asociată cu evoluţia clinică a acestuia (Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Tamra K, Morikawa A. Polymorphisms in interleukin-4-related genes in patients with minimal change nephrotic syndrome, *Peditr Nephrol,* 2009; 3:489-495).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

BIOINGINERIE MEDICALĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

MONITORIZAREA SATURAŢIEI DE OXIGEN ŞI A PLETISMOGRAMEI ÎN BOLILE CRONICE

R. Ciorap[1], C. Corciovă[1], D. Andritoi[1], M. Turnea[2], D.Zaharia[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1. Disciplina Instrumentaţie Biomedicală
Facultatea de Medicină
2. Departamentul interdisciplinar

MONITORING OF THE SaO_2 AND PHOTOPLETHYSMOGRAM IN CHRONIC DISEASE (Abstract) : Non-invasive monitoring of some vital parameters can improve the management of chronic diseases resulting an important increasing of quality of life. Today the high number of the patients, suffering of chronically diseases, put a big pressure to the health system with their demand for homecare monitoring. **Material and method** : In this paper are presented the design of the wearable medical device for long term monitoring of pulse wave and SaO_2 using a probe that includes two light emitting diodes (LEDs), one in the visible red spectrum (660 nm) and the other in the infrared spectrum (940 nm). The device stores all the data on SD memory card for post processing. **Results** : The monitoring device is built using an ultra low power microcontroller that offers the advantage of high integration of some circuits. The custom made electronic boards used for signal acquisition are also included modules for storage device (SD/MMC card). The pulse wave was processed in MATLAB for calculate the second derivative of photoplethysmogram as an indicator of the hardness of the blood vessel. **Conclusion** : The work was focused on design and implementation of an ultra low power wearable device able to acquire the pulse wave, causing minimal discomfort and allowing high mobility. **Key words** : E-HEALTH, WIRELESS DEVICE, PATIENT MONITORING, CHRONIC DISEASE, PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC, HEART RITHM VARIABILITY

Bolile cardiovasculare (incluzând hipertensiunea arterială) ocupă unul din primele locuri în statisticile privind cauzele deceselor atât în Europa cât şi în Statele Unite ale Americii. În SUA se estimează că sunt cel puţin 65 milioane de persoane care suferă de hipertensiune (2). Eforturile de a îmbunătăţi managementul hipertensiunii sunt deseori blocate de o serie de factori cum ar fi măsurătorile rare ale TA (tensiunii arteriale), de regulă numai atunci când pacientul se prezintă la control la medic sau dacă acesta dispune de un dispozitiv de măsură, doar atunci când apare un puseu hipertensiv. O altă cauză ar fi neadaptarea medicaţiei specificului fiecărui pacient sau efectele secundare ale medicaţiei prescrise. O bună parte ale acestor piedici poate fi înlăturată dacă în perioada de adaptare a medicaţiei se efectuează o monitorizare permanentă atât a tensiunii arteriale cât şi a altor parametri care pot da informaţii suplimentare.

Anomaliile hemodinamice care apar în hipertensiune determină modificări ale debitului cardiac, a rezistenţei periferice, a complianţei arteriale precum şi a vitezei undei de puls (3).

Lucrarea de faţă prezintă o parte din rezultatele etapei 3 a proiectului de cercetare PNCDI-II 11-070-2007 intitulat „Soluţie integrată e-health de monitorizare a parametrilor vitali la pacienţii cu afecţiuni cronice - SIMPA".

MATERIAL ŞI METODĂ

Pulsoximetria se bazează pe fenomenul de absorbţie diferită a radiaţiei luminoase cu lungimi de undă de (800-940 nm) şi (600-700 nm) de către hemoglobină şi oxihemoglobină aşa cu este arătat in figura 1. Folosind acest principiu se determina saturaţia in oxigen a sângelui arterial (4). Totodată se înregistrează şi unda de puls (fotopletismograma) de unde se poate extrage ritmul cardiac.

Senzorul pentru pulsoximetrie este compus din două diode electro-luminiscente (LED) una care lucrează în spectrul vizibil producând lumina roşie cu lungimea de undă de 660 nm iar cealaltă în spectrul infraroşu cu lungimea de undă de 940 nm. Determinarea cantităţii de lumină absorbită se realizează cu o diodă PIN. Gradul de oxigenare al sângelui arterial se calculează ca fiind raportul dintre intensităţile măsurate pentru fiecare lungime de undă. În timpul trecerii prin ţesut o cantitate de lumină este absorbită de sânge şi de ţesuturile moi, cantitate care depinde de gradul de oxigenare a hemoglobinei din sânge.

Astfel SaO_2 este definită conform relaţiei (1) ca raportul dintre cantitatea estimată de oxihemo-globină şi hemoglobina totală.

$$S_aO_2 = \frac{O_2Hb}{RHb + O_2Hb} \times 100\% \qquad (1)$$

Modelul matematic pentru puls-oximetru porneşte de la faptul că ţesutul este străbătut de doua radiaţii luminoase cu lungimile de undă λ_1 şi λ_2. Pentru fiecare undă atenuarea totală este descrisă de mai multe componente astfel : pentru oxi-hemoglobină vom lua în calcul concentraţia c_0, absorbtivitatea molară ε_0 şi distanţa parcursă l_0; pentru hemoglobina „redusă" vom lua în calcul concentraţia c_r, absorbtivitatea molară ε_r şi distanţa parcursă l_r. Absorbanţa care apare şi nu este datorată sângelui arterial este estimata prin concentraţia c_x, absorbtivitatea molară ε_x şi distanţa parcursă l_x. Celelelte elemente care intervin (influenta luminii ambiante, caracteristicile elementelor de emisie sau detecţie precum si elemente de geometrie traductorului) sunt cumulate în factorul A_y. Ecuaţiile sunt prezentate în relaţia (2)

$$\begin{cases} A_{\lambda_1} = \varepsilon_{o_1} c_o l_o + \varepsilon_{r_1} c_r l_r + A_{y_1} \\ A_{\lambda_2} = \varepsilon_{o_2} c_o l_o + \varepsilon_{r_2} c_r l_r + A_{y_2} \end{cases} \qquad (2)$$

Modificările de volum sanguin determină o modulaţie a absorbanţei măsurate. Ţinând cont de aceasta, dacă se calculează variaţia în timp a celor două mărimi ultimii termeni din fiecare ecuaţie se anulează. Dacă, mai mult, considerăm ca distanţele parcurse de cele două unde sunt egale mărimea *R* calculată ca fiind raportul dintre variaţiile în timp ale celor două absorbanţe calculate devine ca în relaţia (2).

$$R = \frac{dA_{\lambda_1}/dt}{dA_{\lambda_2}/dt} = \frac{\varepsilon_{o_1} c_o + \varepsilon_{r_1} c_r}{\varepsilon_{o_2} c_o + \varepsilon_{r_2} c_r} \qquad (3)$$

Înlocuind termenul R in relatia (1) saturatia în oxigen devine :

$$S_aO_2 = \frac{\varepsilon_{r1} - \varepsilon_{r2} R}{(\varepsilon_{r1} - \varepsilon_{o1}) - (\varepsilon_{r2} - \varepsilon_{o2}) R} \qquad (4)$$

Diagrama bloc a curcuitului de masură a saturaţiei de oxigen, a pletismogramei şi calcul al ritmului cardiac este prezentată în figura 2.

Cele doua LED-uri sunt multiplexate cu o frecvenţă de 500 cicli/sec. Dioda PIN este mai departe excitata de fiecare LED. Curentul generat de dioda PIN este mai întâi amplificat de un amplificator de transimpedanţa (AO_0) şi mai apoi, pentru că

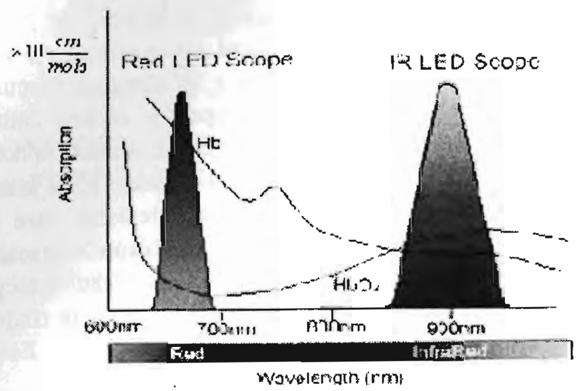


Fig. 1. Absorbţia oxihemoglobinei (HbO_2) şi hemoglobinei (Hb) pentru diverse lungimi de undă

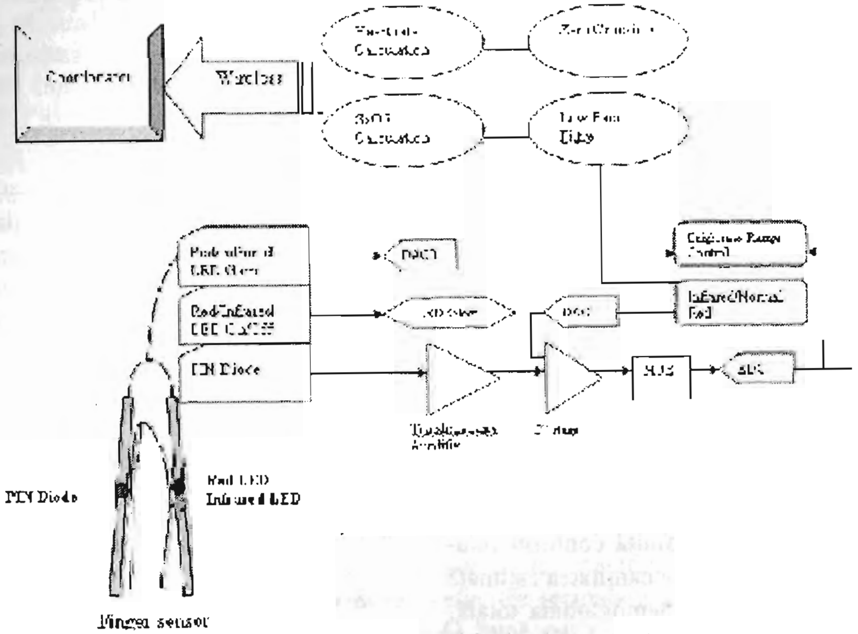


Fig. 2. Schema bloc a dispozitivului de monitorizare

nivelul semnalului este relativ mic, de un al doilea etaj de amplificare (AO_1). Semnalele sunt secventiate de ADC hardware-ul si software-ul microcontroler-ului care procesează semnalele separa componentele din domeniul infraroşu de cele din roşu.

REZULTATE

Deoarece semnalul primit este foarte slab ca intensitate, este important ca amplificatorul de transimpedanţă să aibă un curent de drift redus. Semnalul ce iese din OA_0 conţine în mare parte componente DC şi puţine componente AC (in jur de 10 mV_{vv}). Componenta DC este cauzata de părţi mai mici de ţesut izolat ce poartă oxigen. Această parte a semnalului este proporţională cu intensitatea luminii emisa de LED. Slaba componentă AC este dată de modularea luminii de către oxigenul purtat de sângele arterial, plus zgomotul de la lumina ambientală de 50-60 Hz. Acest semnal trebuie extras şi amplificat. (7)

LED-urile rosu şi infraroşu sunt controlate separate într-un interval presetat. Dispozitivul realizat de noi are la bază microcontrolerul MCS 430 iar ca traductor am folosit unul standard tip DS-100A. Circuitul se comectează la PC prin intermediul protului serial RS232. Software-ul care rulează pe computer calculează SaO_2, afişează unda de puls şi măsoară ritmul cardiac aşa cum este prezentat în figura 3.

Semnalul captat este prelucrat in MATLAB pentru a calcula derivata a II a undei de puls. Prin acest calcul se determina „acceleraţia" undei de puls care poate furniza informaţii utile despre mobilitatea pereţilor.

DISCUŢII

În cadrul acestei aplicaţii ne-am concentrat pe realizarea unui dispozitiv portabil alimentat de la baterii şi prevăzut cu memorie tip SD card pentru a monitoriza pe termen lung variaţiile care apar în unda pletismografica si a SaO_2.

CONCLUZII

Primele rezultate demonstrează flexibilitatea dispozitivului conceput urmând a fi dezvoltată în continuare partea de prelucrarea a semnalelor pentru a extrage un pattern vascular ce speram sa poate fi util în estimarea riscului de afecţiuni cardio-vasculare sau a eficienţei tratamentului hipertensiunii arteriale

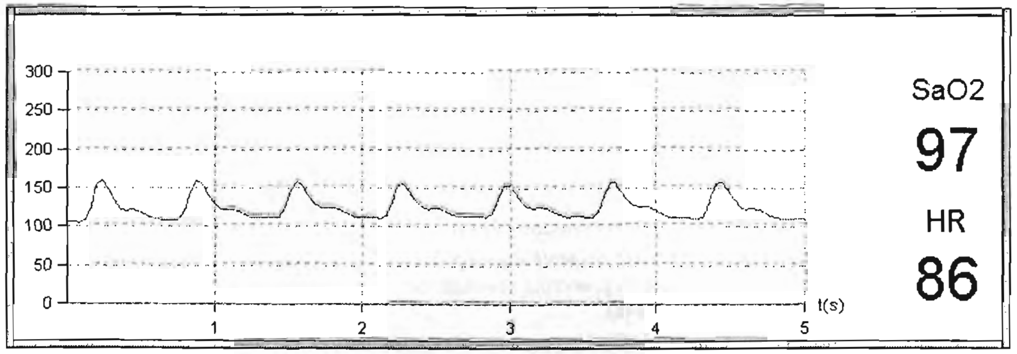


Fig. 3. Semnalul fotopletismografic şi valorile afişate ale SaO_2 şi puls

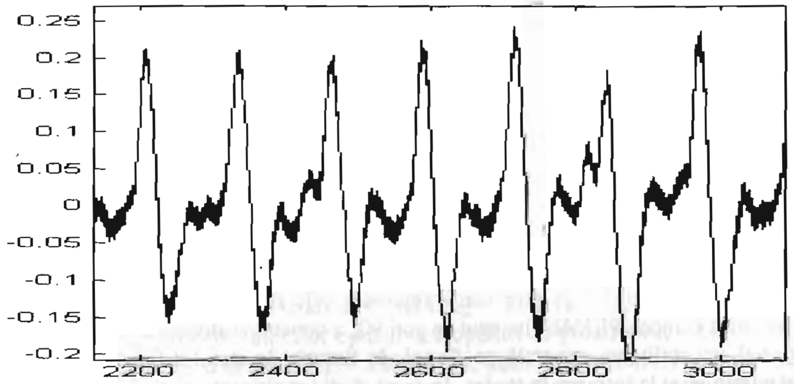


Fig. 4. Derivata a II-a a semnalului pletismografic

BIBLIOGRAFIE

1. Takazawa K, Aizawa A, Kano M et al. Measurement of vascular age by second derivative of photoplethysmogram and its usefulness. Jap J Clin Experimental Med 2005 ; 82 : 1032-1036.
2. Fields LE et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000 : a rising tide. *Hypertension* 2004 ; 44 : 398-404.
3. Ferrario CM, Basile J, Bestermann W et al. The role of noninvasive hemodynamic monitoring in the evaluation and treatment of hypertension. *Therap Adv Cardiovasc Dis* 2007 ; 1(2) : 113-118.
4. Kamat V. Pulse oximetry. *Indian J Anaesthsia* 2002 ; 46 (4) : 261-268
5. Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook* . 2nd ed. Boca Raton : CRC Press in cooperation with IEEE Press, 2000.
6. Ciorap R, Zaharia D, Corciovă C, Ungureanu Monica , Lupu R, Stan A. Dispozitiv wireless pentru monitorizarea pacienţilor cu afecţiuni cronice. *Rev Med Chir* 2008 ; 112 (4) : 1115-1119.
7. Chan V, Underwood S. *A Single-Chip Pulsoximeter Design Using the MSP430*; Texas Instruments ; 2005.
8. Ederle J, Blanchard Susan, Bronzino JD. *Introduction to Biomedical Engineering*. ELSEVIER Academic Press, 2005

NOUTĂŢI

EFECTUL MEDICAŢIEI HIPOLIPEMIANTE ASUPRA MORTALITĂŢII GENERALE LA SUBIECŢII DE SEX MASCULIN

Hipolipemiantele se numără printre medicamentele cele mai des utilizate la nivel mondial. Scopul studiului francez PRIME, început în anii 90, a constat evaluarea , pe baza unui registru observaţional, mortalitatea generală pe 10 ani, în funcţie de statutul lipidic şi tipul de hipolipemiant administrat la intrarea în studiu. În acest studiu multicentric prospectiv au fost înscrişi exclusiv persoane de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 50 şi 59 de ani. Cei 7742 de participanţi au fost împăţţiţi în 4 grupe astfel : normolipidemici (69,1%) ; cu dislipidemie netratată (19,0%) ; dislipidemie tratată cu fibraţi (7,9%) şi dislipidemie tratată cu statine (4,0%). După 10 ani de supraveghere, 4,8% dintre subiecţi au fost pierduţi din vedere, iar 416 au decedat (prin diferite forme de cancer 53,1%, prin boli cardiovasculare 17,1%, iar prin alte cauze 29,8%). După ajustări diverse şi variate a rezultat faptul că, în raport cu grupul martor constituit din subiecţii dislipidemici netrataţi, mortalitatea generală pentru subiecţii trataţi cu statine a fost redusă la jumătate : hazard ratio (HR) 0,49, interval de încredere (II) 0,26-0,94 ; p : 0,031. Rezultate similare s-au evidenţiat şi pentru pacienţii trataţi cu fibraţi : (HR : 0,65 ; II : 0,42-0,99 ; p : 0,046). Pentru subiecţii trataţi cu statine , faţă de cei netrataţi, HR a fost de 0,55 pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară p : 0,348, HC de 0,41 pentru cei decedaţi prin cancer şi HC 0,68 pentru mortalitatea prin alte cauze (p : 0,546). Cu privire la tratamentul cu fibraţi rezultatele au fost : HR de 0,76 pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară (p : 0,499), 0,52 pentru mortalitatea prin cancer (p : 0,041) şi 0,87 pentru mortalitatea prin alte cauze (p : 0,746). În concluzie, mortalitatea generală pentru subiecţii de sex masculin trataţi cu statine este mai mică faţă de cei netrataţi (Gardette V et al. Ten-year all-cause mortality in presumably healthy subjects on lipid-lowering drugs (from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) prospective cohort). *Am J Cardiol* 2009 ; 103 : 381-386).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

BIOINGINERIE MEDICALĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

POTENŢIALUL EVOCAT VIZUAL ÎN DIAGNOSTICUL ŞI MONITORIZAREA AFECŢIUNILOR OFTALMOLOGICE

Liliana-Cerasela Tataru[1], D. Zaharia[2], Ana Stratone[3]
Direcţia de Sănătate Publică Galaţi
1. Cabinet Oftalmologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
2. Facultatea de Bioinginerie
3. Facultatea de Medicină

VISUAL EVOKED POTENTIAL (VEP) IN DIAGNOSTIC AND MONITORING OF OPHTALMIC AFFECTIONS (Abstract) : **Material and method** : 20 patients were examined (40 eyes) with different ophtalmic affections, age between 57 and 72 years old ,15 female and 5 male. **Results** : Visual acuity was evaluated between 0.00 and 1.00 with corection. The laboratory exploration reveals changes of the lipidic profile - in 20% casess and the glucidic profile - in 12.50% cases. The inflamatory aspect also has been changed (the erytrocite sedimentation rate, the fibrinogen, reactive C protein) - 10% cases.The electrophysiological paraclinical exploration concentrated on recording the visual evoked potentials (VEP) of all patients. The record of visual evoked potential (VEP) pointed out in the majority of cases a increase of the P100 wave's latency, as well as modifications of the amplitude and form of the P100 waves, especially at patients examined and diagnosed with glaucoma, intraocular hipertension, ischemical nonarteritic anterior optical neuropaties or preatrophic globe. **Conclusion** : We consider that the record of the VEP - P100 wave, absolutely uninvasive exploration, may constitute an efficient way for the diagnosis and monitoring of patients with ophtalmic affections, even at early stages, orientating the physician in therapeuthical conduct. **Key words** : OPHTALMIC AFFECTIONS, VISUAL EVOKED POTENTIAL, CLINICAL AND PARACLINICAL EXPLORATION

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu un număr de 20 pacienţi (40 ochi) cu vârsta cuprinsă între 57 şi 72 ani, 15 femei şi 5 bărbaţi cu afecţiuni oftalmologice : 16 ochi cu glaucom, 15 ochi cu hipertensiune intraoculară (1 ochi prezintă şi degenerescenţă maculară senilă), 8 ochi cu neuropatie optică ischemică anterioară non arteritică, 1 glob preatrofic, diagnosticate şi urmărite în decurs de 3 ani.

Polul anterior a fost examinat la biomicroscopul cu lampa cu fantă, iar reacţia pupilară s-a urmărit inclusiv cu lumina albă a oftalmoscopului. Unghiul iridocornean a fost investigat folosind lentila Goldman, iar pentru măsurarea presiunii intraoculare s-a utilizat aplanotonometrul Goldman, polul posterior fiind examinat folosind oftalmoscopul direct sau lentila Volk.

Simţul cromatic a fost determinat cu tabelele Ishihara şi a constituit explorarea psihofizică la toţi pacienţii (1,2,3).

Explorarea paraclinică de laborator a inclus : profilul lipidic şi glucidic sanguin, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) şi concentraţia fibrinogenului plasmatic (4). Unii pacienţi au fost investigaţi şi imagistic prin utilizarea echografiei oculoorbitare în modul B, D şi/sau color (1,2,3,4,5,6,7).

Ca metodă de explorare paraclinică electrofiziologică neinvazivă s-a folosit la toţi pacienţii înregistrarea potenţialului evocat vizual (PEV) urmărind perioada de latenţă, amplitudinea şi forma undei P100 (2,3,7,8, 9,10,11,12).

Dispozitivul utilizat a fost EBNeuro Myto, LED Flash pattern la frecvenţa 2Hz, medierea coerentă la 500 stimuli, banda de frecvenţă 1-100 Hz şi durata achiziţiei 500 ms, sensibilitate 10ĕV. S-a folosit înregistrarea în două derivaţii O1-cz, O2-cz. Impedanţa pe fiecare derivaţie a fost mai mică de 5 kΩ (11).

Pacienţii nu au efectuat tratamente cu midriatice sau miotice cu 14 zile înaintea înregistrării PEV, reacţiile pupilare anormale (reflexe pupilare întârziate sau abolite unilateral sau bilateral, deficit aferent relativ prezent) fiind consecinţa afecţiunilor oftalmologice cronice. S-au exclus din studiu cazurile acute. Bolnavii au fost împărţiţi clinic în 3 loturi:

Lotul I: cu afectarea preponderentă a segmentului prereceptor al analizatorului vizual - 15 ochi cu afecţiuni oftalmologice multiple asociate (14 ochi prezintă glaucom primitiv cu unghi deschis dintre care 2 ochi operaţi - trabeculectomie penetrantă, 7 ochi au cataractă şi din aceştia 5 ochi operaţi cu pseudofak, 1 ochi - glob preatrofic)

Lotul II: cu afectarea segmentului receptor, 3 ochi (2 ochi prezintă glaucom primitiv cu unghi deschis şi coroidoză miopică, 1 ochi - hipertensiune intraoculară şi degenerescenţă maculară senilă)

Lotul III: cu afectarea segmentelor prereceptoare şi receptoare - clinic în limite normale, 22 ochi (14 ochi cu hipertensiune intraoculară, 8 ochi cu neuropatie optică ischemică anterioară nonarteritică).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

După ce s-a efectuat corecţia optică, acuitatea vizuală determinată la optotipul Snellen a arătat valori cuprinse între 0,00 şi 1,00.

Biomicroscopia polului anterior a evidenţiat semne clinice de cataractă în stadiul incipient (7 ochi), uveită cronică (2 ochi), reacţii pupilare anormale cronice (5 ochi), pseudofak la 5 ochi. Unghiul iridocornean examinat a fost deschis gr. II-III la toţi pacienţii (39 de ochi, mai puţin globul preatrofic).

Pe toată perioada studiului, valorile presiunii intraoculare mai mari de 18 mmHg s-au găsit la 20 ochi examinaţi, ceilalţi 20 având valori cuprinse între 8 mmHg şi 18 mmHg.

Examenul polului posterior a evidenţiat aspect normal la 22 ochi şi modificat la 18 ochi. Modificări asimetrice de tip glaucomatos, de la faze incipiente, abia observabile oftalmoscopic, până la faze avansate s-au constatat la 14 ochi. De asemenea, s-au identificat modificări vasculare pulsatile asimetrice la 10 ochi, atrofii peripapilare în zonele β şi α la 16 ochi, ca şi leziuni retiniene, situate atât periferic cât şi macular la 3 ochi, mai evidente la lotul II.

Simţul cromatic a fost normal la toţi cei 20 pacienţi examinaţi.

Explorarea paraclinică de laborator arată modificări ale profilului lipidic la 8 pacienţi. Aceştia prezintă valori ale HDL-colesterol între 85 - 99 mg/dL (N = 35 - 85 mg/dL). ; LDL-colesterol între 135 - 256 mg/dL (N < 135 mg/dL), trigliceride 135 - 194 mg/dL (N = 35 - 160 mg/dL +/ - 5 mg/dL). Profilul glucidic sanguin este modificat la 5 pacienţi, cu valori ale glicemiei cuprinse între 1,10-2,50 mg/dL (N = 0,62-1,10 mg/dL) (7,8) şi ale Hb glicozilate cu valori de 4,20% - 8,80% Hb A1c (N = 2,90% - 4,20% HbA1c). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a prezentat valori de 20 - 58 mm/h la 4 pacienţi (N bărbaţi = 2 - 4 mm/s; N Femei = 4 - 20 mm/s), având valori cuprinse între 4,00 şi 6,10 g/L (N = 2 - 4 g/L) la un număr de 2 pacienţi. Proteina C reactivă a fost pozitivă în 2 cazuri. La aceşti 4 pacienţi la care s-a constat creşterea VSH, a concentraţiei fibrinogenului plasmatic ca şi prezenţa proteinei C reactive se poate aduce în discuţie etiologia inflamatorie a unor afecţiuni oftalmologice (1,3). Ceilalţi pacienţi prezintă valori normale ale explorărilor de laborator menţionate. Echografia oculoorbitară la pacienţii luaţi în studiu a relevat o uşoară reducere a lumenului vascular şi a vitezei fluxului sanguin.

Aspectul normal al PEV prezintă unda P100 cu perioada de latenţă de 91 - 114 ms (media 102,3 ms) (7,8), amplitudinea de 8-10 μV (7), forma monofazică (fig. 1). S-au emis standarde, admise internaţional, privind traseele în limite normale ale potenţialului evocat vizual, care prezintă aplicarea unor procente corectoare cu rol în aprecierea valorilor normale ale amplitudinii undei P100 (11). Interpretarea corectă a traseelor undelor P100, contribuie la precizarea diagnosticului afecţiunilor oftalmologice luate în studiu (7,8,9,10,11,12), numai dacă se respectă strict condiţiile de înregistrare şi interpretare a acestora (7,8,11).

Explorarea paraclinică - PEV a evidenţiat modificări ale undei P100 la toţi ochii examinaţi, modificări traduse prin creşterea perioadei de latenţă însoţită sau nu de reducerea amplitudinii şi/sau modificarea formei undelor, la unii pacienţi fiind afectaţi toţi aceşti parametri sau doar unul singur.

Perioada latentă a undei P100 a fost normală la 10 ochi (7 ochi cu hipertensiune intraoculară, din care un ochi cu degenerescenţă maculară senilă şi 3 ochi cu neuropatie optică anterioară ischemică non arteritică), majoritatea din lotul III (fig. 1).

Unda P100 a prezentat o alungire a latenţei (114 - 147 ms) la un număr de 30 ochi cu următoarele afecţiuni: 16 ochi cu glaucom, 8 ochi cu hipertensiune intraoculară, 6 ochi cu neuropatie optică ischemică anterioară nonarteritică, din toate cele 3 loturi (fig. 2).

Amplitudinea undelor P100 diminuată a avut valoarea cuprinsă între 0,00 μV şi 8 μV la 38 ochi, la toate afecţiunile enumerate anterior, din care 1 glob preatrofic prezentând aspect izoelectric. La 2 ochi, amplitudinea era în limite normale.

La ochii examinaţi, forma undei P100 a avut aspect monofazic la 17 ochi, precum şi bifazic, bifid, multifazic la 23 de ochi cu următoarele afecţiuni: 8 ochi cu glaucom, 9 ochi cu hipertensiune intraoculară, 6 ochi cu neuropatie optică ischemică anterioară nonarteritică (fig. 3). Se consideră că morfologia undei P100 are variaţii dificil de interpretat (2).

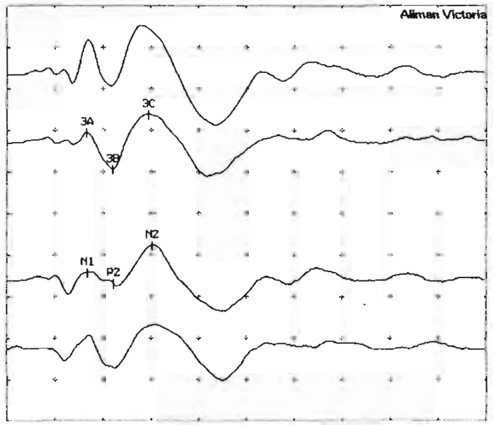


Fig. 1. PEV - aspect normal

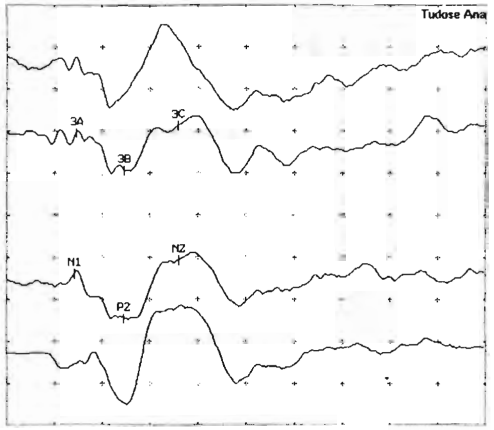


Fig. 2. PEV - alungirea perioadei latente a undei P100

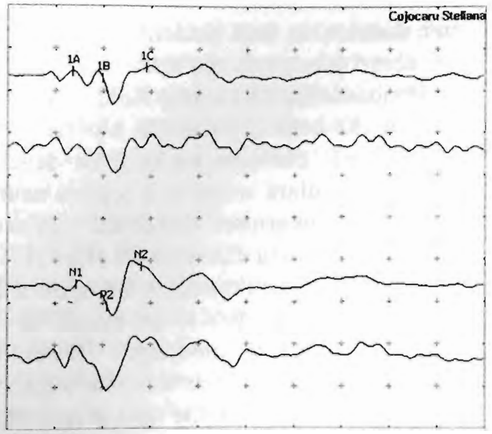


Fig. 3. PEV - modificarea formei şi amplitudinii undei P100

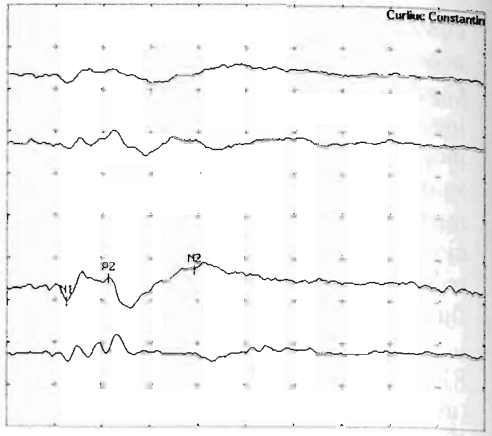


Fig. 4. PEV - modificarea tuturor parametrilor undei P100

Modificarea tuturor parametrilor undei P100 (fig. 4) s-a constatat la 15 ochi: 7 ochi cu glaucom, 5 ochi cu hipertensiune intraoculară, 2 ochi cu neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică, precum şi la globul preatrofic.

CONCLUZII

Considerăm că înregistrarea potenţialului evocat vizual (PEV), unda P100 - explorare total neinvazivă, poate constitui în asociere cu examenul clinic şi paraclinic de laborator şi imagistic, un mijloc eficace pentru diagnosticul şi monitorizarea pacienţilor cu afecţiuni oftalmologice, încă din stadii precoce, silenţioase clinic, orientând medicul cu privire la stadiul procesului de apoptoză a structurii nervoase oculare şi conduitei terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiseliţă D, Brănişteanu D, Bogdănici C, Macovei G, Rusu V, Vancea PP. *Oftalmologie generală*. Iaşi: Ed. Dosoftei, 1997.
2. Cernea P. *Tratat de oftalmologie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2002.
3. Jelic C, Lazăr C. *Terapia în oftalmologie*. Oradea: Ed. Universităţii, 2004.
4. Badea RI, Dudea SM, Mircea PA. *Tratat de ultrasonografie clinică*. vol. II. Bucureşti: Ed. Medicală, 2006.
5. Koos M-J. *Ecografia în oftalmologie*. Timişoara: Ed. Solness, 1998.
6. Andriţoiu A. *Ultrasonografia Doppler oculo-orbitară*. Craiova: Ed. MJM, 2003.
7. Topoliceanu F, Stratone A, Zaharia D, Ciorap R, Ciofea R, Corciovă C, Matei D. *Aplicaţii computerizate în explorarea paraclinică*. Iaşi: Ed. Prim, 2006.
8. Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press, 1983, 26-94.
9. Costin D, Darabă O, Dogaru M, Petraru D. Studiu clinic privind tratamentul neuropatiei optice anterioare non arteritice. Al III-lea Congres Naţional de Oftalmologie, Sinaia, 2003.
10. Lupescu TD, Sîrbu CA, Constantin D. *Electromiografie. Potenţiale evocate*. Bucureşti: Ed. Universitară "Carol Davila", 2006.
11. Costin D, Anghel K, Cijevschi I et al. *Oftalmologia*. Colecţia Chiron. Iaşi: Ed. Apollonia, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

SEPARAREA ERITROMICINEI PRIN PERTRACŢIE DIRECTĂ DIN LICHIDE DE FERMENTAŢIE SIMULATE

Anca-Irina Galaction[1], Nicoleta Nicuţă[2], D. Caşcaval[3]
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1. Catedra de Tehnologie Protetică şi Biotehnologii
2. S.C. Antibiotice Iaşi
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Inginerie Chimică şi Protecţia Mediului
3. Departamentul de Inginerie organică şi biochimică

SEPARATION OF ERYTHROMYCIN BY DIRECT PERTRACTION FROM SIMULATED BROTHS (Abstract): Erythromycin has been separated from simulated broths by free and facilitated pertraction with D2EHPA dissolved in dichloromethane using an U-shaped pertraction cell. The pertraction has been analyzed by means of initial and final mass flows and permeability factor. The main factors which control the pertraction efficiency were identified to be the pH-gradient between the feed and stripping phase, aqueous phases viscosities and mixing intensity. **Key words**: ERYTHOMYCIN, PERTRACTION, LIQUID MEMBRANE, DIRECT SEPARATION, BIOSEPARATION

Eritromicina este un antibiotic macrolid, utilizându-se ca atare sau sub formă de săruri (propionat, lactobionat) şi esteri (succinat) în tratamentul infecţiilor produse de stafilococi şi bacterii gram-pozitive (1). Acest compus este un metabolit secundar biosintetizat de tulpinile mutante de *Streptomyces erythreus* pe substrat de amidon şi glucoză. Eritromicina manifestă un pronunţat efect de inhibiţie de produs, ceea ce conduce la reducerea activităţii microbiene şi chiar la liza microorganismelor producătoare pe măsura acumulării antibioticului în lichidul de fermentaţie. O soluţie pentru înlăturarea acestui fenomen şi creşterea productivităţii procesului de biosinteză o reprezintă extracţia sa directă în timpul fermentaţiei (2).

Separarea acestui antibiotic din lichidele de fermentaţie se realizează industrial prin extracţie cu acetat de butil, cu sau fără filtrarea prealabilă a biomasei, şi reextracţie cu soluţii diluate de HCl (1). Prezenţa grupării aminice în structura antibioticului determină ionizarea acestuia în soluţii apoase ($pK_b = 8,8$), conform echilibrului:

$$Er\text{-}N(CH_3)_2 + H_2O \rightleftharpoons Er\text{-}N^+H(CH_3)_2 + HO^-$$

Datorită disocierii antibioticului şi al faptului că acetatul de butil este un solvent cu polaritate redusă, extracţia fizică a eritromicinei este posibilă numai în domeniul bazic de pH, industrial această operaţie decurgând la pH = 9 - 9,5. În aceste condiţii, alături de eritromicină sunt coextraşi unii componenţi secundari din lichidului de fermentaţie, care se găsesc sub formă nedisociată în domeniul de pH la care se realizează extracţia, ceea ce îngreunează purificarea ulterioară a eritromicinei. În plus, separarea directă a eritromicinei în timpul fermentaţiei nu se poate realiza prin extracţie fizică, datorită faptului că domeniul bazic necesar unei extracţii eficiente afectează puternic procesul de biosinteză, putând determina liza chimică a microorganismelor.

Din considerentele menţionate, anterior a fost studiat şi elaborat un nou procedeu de separare a eritromicinei, utilizând extracţia reactivă cu acidul di-(2-etilhexil) fosforic (D2EHPA) dizolvat în diferiţi solvenţi (3). Procedeul extracţiei reactive a fost dezvoltat în cadrul studiilor referitoare la pertracţia eritromicinei, studii care au evidenţiat faptul că utilizarea D2EHPA ca agent purtător permite obţinerea unor viteze superioare de extracţie şi transport prin membrana lichidă comparativ cu cele înregistrate pentru pertracţia liberă (4). Astfel, în funcţie de condiţiile experimentale, se pot obţine valori ale fluxurilor masice ale antibioticului de până la 20 de ori mai mari prin adăugarea în stratul de solvent organic a agentului purtător, în condiţii de pH apropiate de valoarea necesară biosintezei antibioticului.

Având ca premise rezultatele anterioare privind mecanismul separării şi influenţa factorilor determinanţi asupra pertracţiei eritromicinei cu D2EHPA, studiile experimentale au abordat investigarea condiţiilor în care pertracţia directă a antibioticului din lichidele de fermentaţie nefiltrate poate deveni eficientă. În această lucrare sunt prezentate rezultatele experimentelor realizate pentru pertracţia eritromicinei din lichide de fermentaţie simulate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările exeprimentale s-au efectuat folosindu-se instalaţia de pertracţie care permite obţinerea şi menţinerea cu uşurinţă a stratului de solvent între cele două soluţii apoase (membrană lichidă liberă) (5). Elementul central al instalaţiei îl reprezintă celula de pertracţie, al cărei diametru interior este de 45 mm şi volum total de 450 mL, detaliile constructive fiind prezentate în lucrările anterioare (6,7).

Sistemul de pertracţie utilizat funcţionează în regim pseudostaţionar. Fazele apoase sunt asimilate cu sisteme cu amestecare perfectă cu funcţionare continuă în regim staţionar, iar faza membranei este considerată cu amestecare perfectă în regim nestaţionar. Soluţiile apoase au fost alimentate separat cu un debit volumic de 1,9 L/h.

Compartimentele echipamentului de pertracţie care conţin fazele apoase sunt echipate cu câte un agitator cu două palete, cu diametrul de 1 cm, a căror turaţie a variat între 0 şi 700 rpm. Pentru asigurarea unei viteze ridicate de difuzie a solutului prin membrana lichidă, faza organică a fost amestecată cu ajutorul unui agitator identic, cu turaţia constantă de 500 rpm. Aria interfacială de contact dintre faza apoasă iniţială şi solventul organic, precum şi dintre solventul organic şi faza apoasă finală, a măsurat $1,59 . 10^{-3}$ m^2.

Membrana lichidă a fost alcătuită din diclormetan în care a fost dizolvat, în diferite concentraţii variind între 0 şi 80 g/L (0,24 M) D2EHPA (agent purtător).

Faza apoasă iniţială a constat din soluţii apoase de carboximetilceluloză sare de sodiu cu comportare pseudoplastică şi viscozitate aparentă în domeniul 3-30 cP, similar. In aceste soluţii au fost dizolvate 1,83 g/L ($2,55 . 10^{-3}$ M) eritromicină bază. pH-ul soluţiilor apoase iniţiale a variat între 2 şi 10. Valoarea pH-ului fazei apoase finale a variat, de asemenea, în intervalul 2-10, această fază constând din soluţii de acid clorhidric sau hidroxid de sodiu cu valoarea prescrisă a pH-ului.

Corectarea pH-ului celor două faze apoase la valorile prestabilite în programul experimental s-a efectuat cu ajutorul unei soluţii 5% HCl, respectiv 5% NaOH, pe baza indicaţiilor unui pH-metru digitalic de tip HI 213 (Hanna Intruments). În timpul experimentelor nu s-a observat modificarea pH-ului celor două faze apoase.

Evoluţia procesului s-a urmărit prin intermediul fluxurilor masice iniţiale şi finale ale eritromicinei şi al factorului de permeabilitate prin membrana lichidă (4,6). Fluxurile masice ale eritromicinei s-au calculat prin dozarea antibioticului din soluţia iniţială şi din rafinat şi efectuarea bilanţului de masă al solutului în sistemul de extracţie. Dozarea eritromicinei s-a realizat prin metoda spectrofotometrică (1).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Experimentele anterioare au evidenţiat influenţa majoră pe care o manifestă asupra eficienţei separării eritromicinei gradientul de pH dintre fazele apoase, concentraţia agentului purtător în membrana lichidă, şi mai puţin intensitatea amestecării fazelor apoase (4). Apariţia unui factor suplimentar, respectiv viscozitatea aparentă a fazei apoase iniţiale, poate exercita un efect negativ semnificativ, similar cazului extraţiei altor antibiotice din lichide simulate sau reale de fermentaţie. De exemplu, în procesul de extracţie reactivă cu Amberlite LA-2, fluxul masic al penicilinei G dinspre faza apoasă către cea organică a scăzut cu circa 35% prin creşterea viscozităţii fazei apoase de la 1 la 15 cP, în absenţa biomasei (8).

Studiul pertracţiei eritromicinei din soluţii apoase a indicat faptul că până la un pH al fazei apoase iniţiale, pH_i, egal cu 4 pertracţia liberă a antibioticului nu este posibilă, datorită ionizării accentuate a antibioticului, peste această valoare ambele fluxuri masice, iniţial şi final, crescând puternic cu pH_i, ca rezultat al creşterii eficienţei extracţiei fizice (3). Creşterea viscozităţii fazei apoase iniţiale induce reducerea accentuată a fluxului masic iniţial al antibioticului, datorită amplificării rezistenţei de natură difuzională. În acest sens, se observă o reducere de circa 2-2,6 ori a ambelor fluxuri masice, reducerea fiind mai pronunţată în domeniul mai acid al pH_i (fig. 1).

Similar sistemelor în care antibioticul se separă din soluţii cu viscozitatea de 1 cP, creşterea valorii pH-ului fazei apoase finale, pH_f, determină reducerea semnificativă a fluxurilor masice ale eritromicinei, efectul fiind mai pronunţat odată cu creşterea viscozităţii fazei apoase iniţiale (fig. 2). In acest caz, influenţa negativă a viscozităţii aparente se accentuează puternic pe măsura creşterii valorii pH_f, ca rezultat al cumulării cu efectul negativ al deplasării pH_f către domeniul neutru (in intervalul de viscozităţi 1-30 cP, fluxul masic iniţial al eritromicinei a scăzut de 2,1 ori pentru $pH_f = 2$, respectiv de 42,5 ori pentru $pH_f = 7$).

Reducerea este mai puternică în cazul fluxului masic final, care atinge a valoare apropiată de 0 pentru $pH_f \geq 7$, nivel ce corespunde dispariţiei gradientului de pH

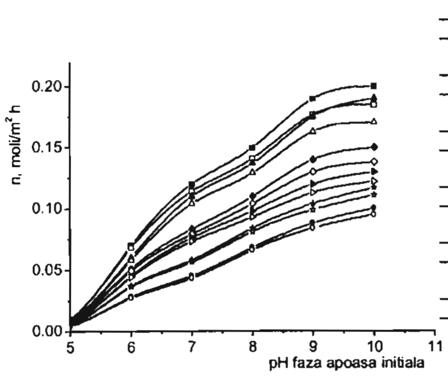


Fig. 1. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase iniţiale asupra fluxurilor masice ale eritromicinei pentru pertracţia liberă ($pH_f = 4$)

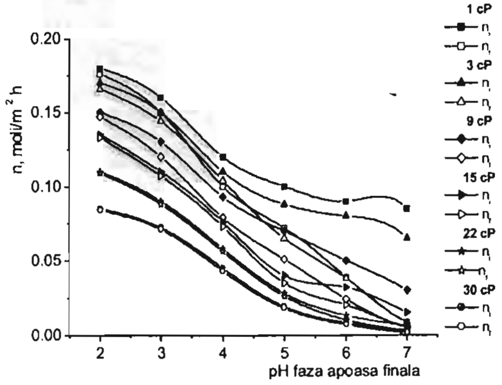


Fig. 2. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase finale asupra fluxurilor masice ale eritromicinei pentru pertracţia liberă ($pH_i = 7$)

dintre cele două faze apoase (fig. 2). Conform celor concluzionate în studiile anterioare (3), în aceste condiţii, sistemul tinde spre starea de echilibru, astfel că de o parte şi de alta a celor două interfeţe de contact dintre stratul de solvent şi membrana lichidă concentraţiile eritromicinei tind să devină egale. Din aceste motive, fluxul masic iniţial rămâne la valori mult mai mari decât cel final, la $pH_i = 7$ fiind posibilă extracţia antibioticului, iar fluxul masic final, deşi devine foarte redus, nu atinge valoarea 0.

Creşterea viscozităţii aparente a fazei apoase iniţiale determină reducerea suplimentară a fluxului masic final. Astfel, comparativ cu pertracţia antibioticului din soluţii cu viscozitate similară apei, la o viscozitate de 30 cP fluxul masic final se reduce de circa 2,1 - 6 ori, efectul amplificându-se odată cu creşterea pH_f.

Adăugarea agentului purtător, D2EHPA, în membrana lichidă oferă posibilitatea realizării pertracţiei şi la valori ale pH-ului fazei apose iniţiale sub 4, datorită modificării mecanismului interfacial de realizare a extracţiei eritromicinei în stratul de diclormetan (fig. 3).

Conform mecanismului propus în literatură, separarea de la interfaţa de contact dintre faza apoasă iniţială şi diclormetan decurge printr-o extracţie reactivă, respectiv prin intermediul unei reacţiei interfaciale de schimb ionic dintre antibiotic şi agentul de extracţie (simbolizat HP) (3):

$$\mathrm{Er\text{-}N^{+}H(CH_3)_{2\,(aq)} + HP_{(o)} \rightleftarrows Er\text{-}N^{+}H(CH_3)_2P^{-}_{(o)} + H^{+}_{(aq)}}$$

Reacţia interfacială dintre antibiotic şi agentul purtător este posibilă numai în condiţiile în care eritromicina se găseşte sub formă cationică în faza apoasă, respectiv la un pH acid (3), ceea ce face posibilă separarea prin pertracţie facilitată la $pH_i < 4$. Odată cu creşterea pH_i extracţia fizică a antibioticului devine tot mai importantă şi se realizează în paralel cu extracţia reactivă, ceea ce conduce la un efect favorabil al creşterii pH_i asupra fluxului masic iniţial. Fluxul masic final creşte, de asemenea, cu creşterea pH_i, această variaţie devenind mai lentă pentru $pH_i > 7$. Atingerea vitezei maxime de reextracţie la o valoarea mai redusă a pH_i comparativ cu pertracţia liberă indică faptul că în cazul pertracţiei facilitate se ating mai rapid cantităţi ridicate ale antibioticului în stratul de solvent, cantităţi care nu mai pot fi reextrase în totalitate în faza apoasă finală.

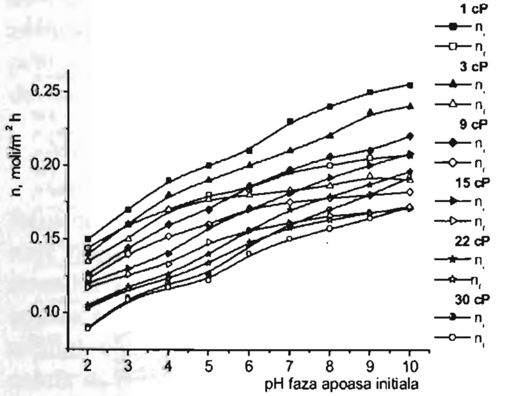


Fig. 3. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase iniţiale asupra fluxurilor masice ale eritromicinei pentru pertracţia facilitată (pHf = 2, CD2EHPA = 40 g/L)

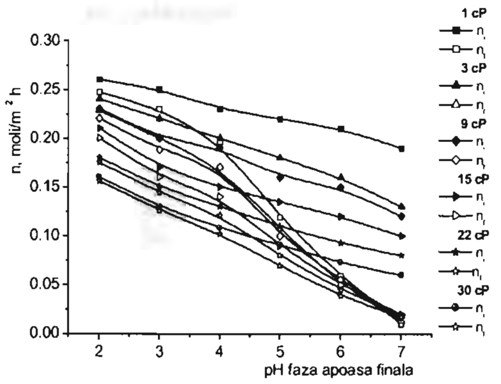


Fig. 4. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase finale asupra fluxurilor masice ale eritromicinei pentru pertracţia facilitată (pHi = 4, CD2EHPA = 40 g/L)

Creşterea viscozităţii aparente a fazei apoase iniţiale nu modifică aceste variaţii ale fluxurilor masile ale eritromicinei, însă reduce valoarea acestora înregistrate la o anumită valoare a pH_i. Din figura 3 se poate constata că prin mărirea viscozităţii aparente în intervalul considerat, fluxurile masice iniţial şi final au scăzut de circa 1,2-1,6 ori, efectul fiind mai pronunţat la valori mai mici ale pH_i. Însă, datorită prezenţei agentului purtător şi, implicit, al transferului antibioticului din faza apoasă iniţială în faza membranei şi prin intermediul extracţiei reactive, influenţa rezistenţei difuzionale induse de viscozitate este atenuată, astfel reducerea fluxurilor masice cu creşterea viscozităţii a fost mai puţin accentuată decât în cazul pertracţiei libere.

Indiferent de valoarea viscozităţii aparente a fazei apoase iniţiale, influenţa pH-ului fazei apoase finale asupra fluxurilor masice ale eritromicinei este similară cu cea înregistrată pentru pertracţia liberă a antibioticului (fig. 4). Creşterea viscozităţii aparente a soluţiei iniţiale de la 1 la 30 cP a determinat reducerea fluxului masic iniţial de 1,6 ori la $pH_f = 2$ la 3,2 ori la $pH_f = 7$, efect mult diminuat comparativ cu pertracţia facilitată, datorită prezenţei D2EHPA.

În schimb, influenţa pH-ului fazei apoase finale asupra fluxului masic final este mult mai accentuată, în special pentru $pH_f > 4$, ca rezultat al reducerii semnificative a gradientului de pH dintre fazele apoase. Influenţa negativă a viscozităţii asupra fluxului masic final este atenuată şi în acest caz de prezenţa agentului purtător în membrana lichidă, reducerea vitezei de transfer a eritromicinei către faza apoasă finală reducându-se doar de 1,6 ori la cea mai mare viscozitate considerată.

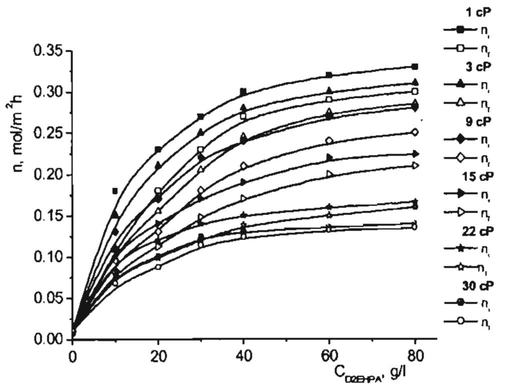


Fig. 5. Influenţa concentraţiei agentului purtător asupra fluxurilor masice ale eritromicinei pentru pertracţia facilitată (pHi = 4, pHf = 2)

Concentraţia agentului purtător, D2EHPA, manifestă, de asemenea, o influenţă semnificativă asupra pertracţiei eritromicinei, indiferent de viscozitatea aparentă a fazei apoase iniţiale. În fig. 5 se observă creşterea accentuată a fluxului masic iniţial al antibioticului cu creşterea concentraţiei agentului purtător în membrana lichidă până la o anumită valoare a acesteia, datorită măririi vitezei interfaciale dintre cei doi componenţi. peste un anumit nivel al concentraţiei D2EHPA, fluxul masic iniţial creşte mai lent, ceea ce sugerează atingerea vitezei maxime de extracţie în condiţiile experimentale considerate.

Odată cu creşterea viscozităţii aparente a fazei iniţiale, valoarea concentraţiei agentului purtător de la care fluxul masic iniţial înregistrează o creştere mai lentă se reduce, datorită limitării difuziei eritromicinei prin filmul de fază apoasă iniţială de la interfaţa de separare dintre aceasta şi membrana lichidă. Astfel, pentru viscozităţi de până la 15 cP, pragul de concentraţie al D2EHPA corespunzător modificării semnificative a pantei variaţiei fluxului masic iniţial este de 40 g/L, devenind 20 g/L pentru viscozităţi aparente mai mari.

Dependenţa dintre fluxul masic final şi concentraţia agentului purtător este similară, creşterea fluxului masic fiind rezultatul creşterii concentraţiei antibioticului în stratul de solvent organic.

În cazul extracţiei fizice, numai cu diclormetan, reextracţia se realizează prin reacţia chimică dintre eritromicina bază liberă, existentă în solvent, şi HCl din soluţia apoasă finală. Dacă antibioticul a fost extras reactiv, acesta va participa la reacţia cu HCl sub formă de di-(2-etilhexil) fosfat, ceea ce conduce la diminuarea vitezei de reextracţie comparativ cu situaţia anterioară. În consecinţă, datorită reacţiilor chimice interfaciale, apare o rezistenţă suplimentară la procesul global de separare, de natură cinetică.

CONCLUZII

Studiul separării eritromicinei prin pertracţie din lichide de fermentaţie simulate, având viscozitatea aparentă între 3 şi 30 cP, a evidenţiat rolul decisiv al viscozităţii, prin intermediul vitezei de difuzie, în realizarea eficientă a separării. Astfel, atât în cazul pertracţiei libere, cât şi în cazul pertracţiei facilitate cu D2EHPA, creşterea viscozităţii aparente a fazei apose iniţiale în intervalul 1-30cP a condus la reducerea semnificativă a fluxurilor masice iniţial şi final al antibioticului. Acestă influenţă este atenuată, însă, de adăugarea agentului purtător în membrana lichidă. De exemplu, în anumite condiţii experimentale reducerea maximă a fluxurilor masice a fost pentru pertracţia liberă de 42,5 de ori, pe când pentru pertracţia facilitată de 7,5 ori.

Aceste rezultate vor fi dezvoltate prin investigarea pertracţiei libere şi facilitate a eritromicinei din lichide reale de fermentaţie, în scopul cuantificării şi a influenţei fazei solide (biomasa de *Streptomyces erythreus*) asupra eficienţei pertracţie.

Notaţii

C_{D2EHPA} - concentraţia D2EHPA în membrana lichidă, g/L.
n - fluxul masic al eritromicinei, moli/m^2.h
n_i - fluxul masic iniţial al eritromicinei, moli/m^2.h
n_f - fluxul masic final al eritrimicinei, moli/m^2.h
pH_i - pH-ul fazei apoase iniţiale
pH_f - pH-ul fazei apoase finale

BIBLIOGRAFIE

1. Galaction AI, Caşcaval D. *Metaboliţi secundari cu aplicaţii farmaceutice, cosmetice şi alimentare*. Iaşi: Casa de Editură Venus, 2006.
2. Caşcaval D, Oniscu C, Galaction AI. *Inginerie biochimică şi biotehnologie. 3. Procese de separare*. Iaşi: Ed. Performantica, 2004.
3. Caşcaval D, Galaction AI. New extraction techniques on bioseparations. 1. Reactive extraction. *Chem Ind J* 2004; 58 (9): 375-386.
4. Caşcaval D, Galaction AI, Nicuţă N. Separarea eritromicinei prin pertracţie liberă şi facilitată. *Rev Chim* 2006; 57 (3): 297-302.
5. Caşcaval D, Oniscu C. Brevet RO 119690 B1/2005.
6. Galaction AI, Caşcaval D, Nicuţă N. Selective removal of Gentamicin C_1 from biosynthetic Gentamicins by facilitated pertraction for increasing antibiotic activity. *Biochem Eng J* 2008; 42 (1): 28-33.
7. Caşcaval D, Galaction AI, Turnea M. Study of the influence of solute and carrier characteristics on facilitated pertraction mechanism in pseudosteady-state conditions. *J Membr Sci* 2009; 328 (1-2): 228-237.
8. Oniscu C, Caşcaval C, Caşcaval D. Extracţia reactivă a penicilinei G direct din lichidele de fermentaţie. I.b. Extracţia din lichide de fermentaţie simulate. *Rev Chim* 1999; 50 (3): 157-167.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 2

STUDIUL BIOMECANIC AL FORŢELOR CE ACŢIONEAZĂ ASUPRA ARCADEI DENTO-ALVEOLARE

Brînduşa Onu, V. Burlui
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Catedra de Protetică Dentară

BIOMECHANICAL STUDY ON DENTO-ALVEOLAR ARCH FORCES (Abstract): Aim: This study has two major objectives. The first one is to draw attention in an original device especially conceived and designed to measure bite force; the second purpose of the study is represented by proper measurements of individual bite force during bilateral clenching for two lots of patients using this device and comparing the outcomes to those of other similar studies, in order to prove its practical utility. **Material and method**: 62 young (20-35 years of age) healthy patients were tested: 35 fully dentured subjects in control group and 27 subjects with various single unit treated edentation, in test group. The two potentiometers from the lateral side of the device are connected to a computer which would measure, register and interpret the outcomes during three different sessions of clenching for each patient. **Results**: Measured values showed that the mean maximum bilateral bite force in patients with no edentation was, in all cases, higher than in patients with single unit treated edentation for all three sessions. Because the device allows simultaneous bilateral registration of the bite force, during the same session, it is obvious that it can measure also the asymmetry between left and right dental hemi-arches. Therefore, in control group, mean values found in left side were higher (369.36N - 399.75N) than right side (352.18N - 392.15N); an opposite situation was found in test group: higher values were found in right side (313.75N - 329.43N) comparing to left side (310.54N -321.53N). **Conclusion**: The device prooved to be usefull not only for measuring bite force in one region of dental arches, but it is designed to simultaneous register parameters from various regions; the values obtained in this study are similar to those reported by others authors who used more sophisticated devices, so that this simple device proves its usefullness.

Key words: DEVICE, DENTAL ARCHES, MAXIMUM BITE FORCE, SIMULTANEOUS BILATERAL REGISTRATION

Multe probleme biomecanice care derivă din protezarea dentară necesită dispozitive speciale, tehnici de măsurare şi metode de analiză care, de multe ori, nu sunt uşor disponibile în domeniul mecanicii, ele trebuind dezvoltate. În biomecanica microprotezelor, a fixării lor în cavitatea orală sunt esenţiale aspecte ca: analiza transferului solicitării mecanice din proteză spre structurile subdiacente, interacţiunea protezei cu procesele de remodelare biologice, efectele protezei asupra comportamentului mecanic şi a rezistenţei structurii protezate.

În acest scop, **metoda elementului finit (FEM)** a devenit un instrument foarte folosit în biomecanica stomatologică, reprezentând o metodă de simulare computerizată utilizată pentru determinarea solicitărilor şi forţelor în orice punct dat din interiorul unei structuri complexe.

Metoda cea mai populară este analiza cu **marca tensiometrică** în care instrumentul electric este lipit pe o suprafaţă liberă a

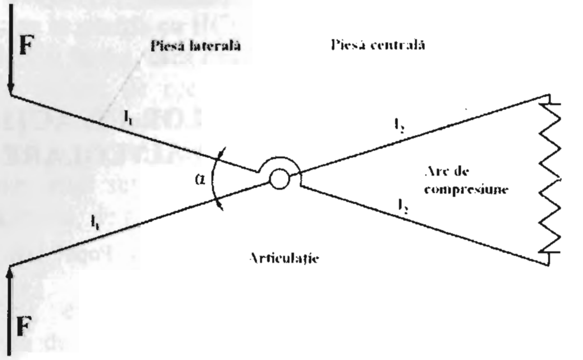


Fig. 1. Schema de principiu a dispozitivului de măsurare a forţei ocluzale (vedere laterală)

unui obiect şi ale cărei filamente electrice se deformează cu suprafaţa pe care sunt ataşate. Dezavantajul metodei rezidă în faptul că tensometrul poate măsura forţa doar într-o singură direcţie. Pentru a determina starea completă de forţă (două forţe liniare şi o forţă de forfecare) pe o suprafaţă liberă, poate fi folosit un **tensometru-rozetă** ce conţine trei filamente (orientate la 30-45° unele de altele) care măsoară trei forţe liniare în punctul de aplicaţie. Aceste trei forţe liniare pot fi folosite pentru a calcula starea completă de forţă dar şi valorile forţei principale (1). Când sunt cunoscute proprietăţile elastice ale obiectului, forţele pot fi calculate folosind legea generalizată a lui Hooke.

Modurile de solicitare continuă pe suprafeţele exterioare ale specimenelor dentare pot fi vizualizate prin folosirea **acoperirilor fotoelastice** care însă, au aceleaşi limitări ca şi mărcile tensiometrice. Metoda are un dezavantaj în plus prin aceea că nu oferă o cuantificare exactă a forţelor. Oricum, acoperirile fotoelastice furnizează modele de solicitări continue ce pot oferi interpretări calitative uşoare (2,3).

Pentru a cuantifica forţele care acţionează asupra arcadelor dento-alveolare, am considerat oportună conceperea şi realizarea unui dispozitiv care să culeagă şi să înregistreze diagramele forţelor ce se dezvoltă la nivelul sistemului stomatognat. Dispozitivul va fi conectat la o placă de achiziţie care obiectivează cu acurateţe valorile forţelor culese şi interpretează rezultatele obţinute. Acest studiu îşi propune măsurarea forţelor ocluzale maxime utilizând un dispozitiv de măsură original, pentru un lot de pacienţi dentaţi şi pentru un lot de pacienţi cu diverse edentaţii unidentare tratate prin intermediul unor repere protetice fixe (punţi metalo-ceramice, punţi metalo-acrilice, coroane de acoperire metalo-ceramice) în regiunea anterioară a arcadelor dentare (incisivi, canini). Totodată, prin concepţia dispozitivului de măsurare, se doreşte culegerea şi interpretarea simultană a rezultatelor din mai multe puncte ale arcadei dento-alveolare, făcând astfel posibilă compararea rezultatelor cu cele existente până în prezent, acest fapt reprezentând un avantaj major al dispozitivului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Dispozitivul este astfel conceput încât să fie uşor de utilizat şi uşor de realizat practic. El este compus din trei piese dintre care una centrală şi două laterale, toate piesele având lungimi egale *l*. Piesele laterale sunt articulate de cea centrală prin intermediul unor lagăre de rostogolire (rulmenţi) de mici dimensiuni. Inelul exterior al rulmenţilor este fixat pe piesele laterale

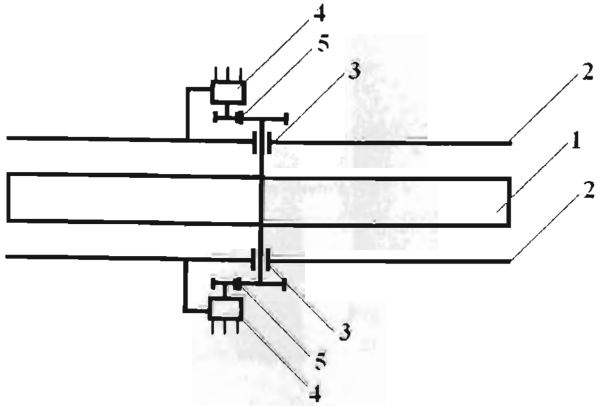


Fig. 2. Schema de principiu a dispozitivului de măsurare a forţei ocluzale (vedere de sus)
1 - piesă centrală ; 2 - piesă laterală ; 3 - articulaţie ; 4 - potenţiometru ; 5 - angrenaj

în timp ce inelul interior este fixat pe piesa centrală (unde este şi axul lagărului). Articularea se face la distanţele l_1 respectiv l_2 faţă de capetele pieselor astfel încât $l = l_1 + l_2$. Între piesele laterale şi cea centrală se află două arcuri de compresiune (fig. 1).

Datele constructive ale dispozitivului sunt : l_1 = 70 mm ; l_2 = 60 mm ; k = 30 N/mm ; δ_{max} = 20 mm, potenţiometrul are o rezistenţă maximă de 5kΩ. Forţa maximă care poate fi înregistrată de dispozitivul descris anterior, cu cele două arcuri active este de 1000 N.

Piesele laterale se mişcă independent una faţă de cealaltă, făcând astfel posibilă şi evaluarea simetriei forţelor ce se dezvoltă la nivelul grupului incisivi centrali - incisivi laterali - canini, între cele două hemiarcade - dreaptă/stângă.

Funcţionarea dispozitivului este următoarea : la acţiunea unor forţe F pe capetele libere (opuse faţă de cele unde se află arcurile), unghiul dintre piesele laterale şi cea centrală se micşorează, ceea ce duce implicit la micşorarea distanţei dintre capetele pieselor şi la comprimarea arcului.

Fiecare piesă se comportă ca o pârghie de gradul I, astfel încât se poate scrie :

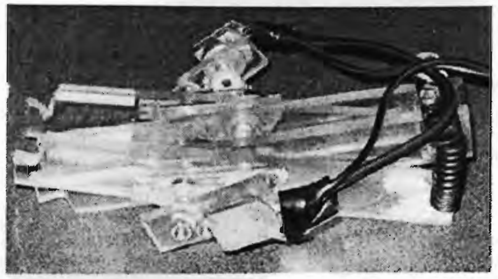
$$F \cdot l_1 = k \cdot \left(\delta_{max} - 2 \cdot \sin \frac{\alpha}{2} \right) \cdot l_2 \qquad (1)$$

unde :

F = forţa care acţionează pe capetele pieselor [N] ; k = constanta de elasticitate a arcului [N/mm] ; δ_{max} = deformaţia maximă a arcului [mm] ; α = unghiul dintre piesa laterală şi cea centrală [rad].

Necunoscuta care apare în relaţia precedentă este forţa **F**. Pentru determinarea ei este necesară măsurarea unghiului *á*, acest lucru facându-se prin utilizarea unor potenţiometre liniare de înaltă precizie. Legătura dintre potenţiometre şi cele două piese se face astfel : partea fixă a potenţiometrului se montează pe piesele laterale astfel încât să nu existe o mişcare relativă între acestea, în timp ce partea rotativă este antrenată de axul lagărului (care este fixat pe piesa centrală) prin intermediul unui angrenaj (două roţi dinţate) (fig. 2).

La micşorarea unghiului a dintre cele două piese are loc o mişcare de rotaţie una faţă de cealaltă, ceea ce duce la rotirea axului potenţiometrului şi, în final, la modificarea rezistenţei acestuia. Dacă la bornele de capăt ale potenţiometrului se aplică o tensiune (la o bornă 5V la cealaltă fiind masa), atunci între borna din mijloc şi masă se culege o tensiune care este proporţională cu rezistenţa potenţiometrului, care la rândul ei este proporţională cu unghiul a şi,



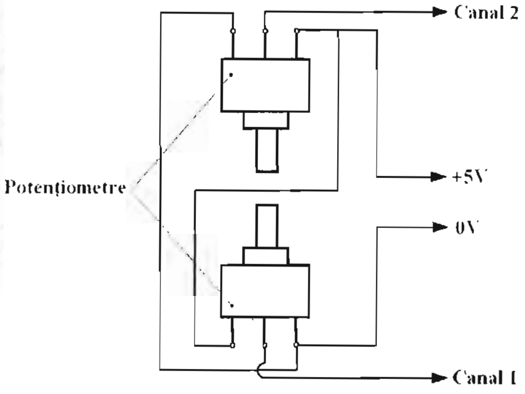


Fig. 3. Conectarea celor două potenţiometre la placa de achiziţie date

conform relaţiei (1) cu forţa aplicată pe dispozitiv. Tensiunea rezultată la borna din mijloc va fi culeasă de o placă de achiziţie de date conecată la un computer astfel încât, în final, se poate obţine atât variaţia forţei în timpul ocluziei cât şi mărimea forţei maxime.

Cele două potenţiometre sunt montate în oglindă, conectarea lor la placa de achiziţie date fiind ilustrată în fig. 3. Placa de achiziţie folosită este de tip Super 12 bit A/D D/A, având 12 intrări şi două ieşiri, tensiunile de alimentare date de placă fiind de +5V, -5V, +12V, -12V, alimentate unipolar. Softul utilizat, dedicat acestei plăci de achiziţie date, este EasyDAQ.

După etalonarea dispozitivului s-au realizat măsurătorile, în urma cărora s-a cules un şir de valori convertit într-o bază de date ce poate fi vizualizată în Microsoft Excel (fig. 4). Tot aici se obţine şi reprezentarea grafică a variaţiei de tensiuni culese de placa de achiziţie.

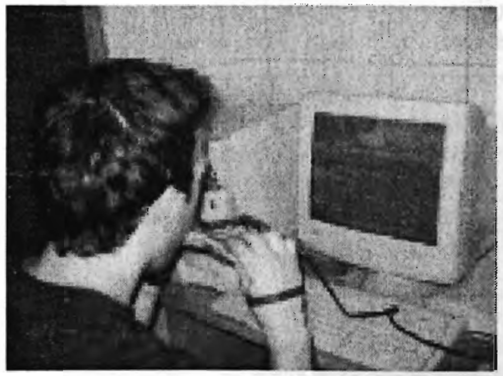
REZULTATE

Măsurătorile au fost efectuate pe două loturi de pacienţi:

- un lot de 35 de pacienţi dentaţi (grupul incisivi centrali, incisivi laterali, canini - intacţi, neprotezaţi), caz în care, în urma măsurătorilor au rezultat diagramele ilustrate în figura 5.
- un lot de 27 de pacienţi cu diverse edentaţii unidentare la nivelul incisivilor sau caninilor, trataţi prin intermediul unor repere protetice fixe (punţi metalo-ceramice, punţi metalo-acrilice, coroane de acoperire metalo-ceramice), în urma măsurătorilor rezultând diagramele din figura 6.

În urma măsurătorilor, am calculat media valorilor maxime obţinute de-a lungul a trei cicluri de încărcări, pentru ambele loturi de pacienţi, atât pentru hemiarcada dreaptă cât şi pentru cea stângă. În ambele loturi, valorile maxime ale forţelor s-au obţinut pentru primul ciclu de încărcare, iar valorile cele mai mici în cazul ultimului ciclu de încărcare. Scăderea forţei maxime este datorată scăderii forţei dezvoltată de muşchii ridicători ai mandibulei (maseteri, pterigoidieni, temporali) din cauza oboselii musculare dată de suprasolicitare, având în vedere că arcurile active ale dispozitivului au constante de elasticitate destul de ridicate ($k = 30$ N/mm), putând astfel măsura o forţă de până la 1000 N. Mediile valorilor maxime obţinute în cazul celor două grupe de pacienţi sunt înfăţişate în tabelul I.

Pe reprezentarea grafică a forţei în timp real - F(t), pentru lotul de pacienţi dentaţi (fig. 5), se observă scăderea progresivă a mediei valorilor maxime pe parcursul celor trei cicluri de încărcări (datorită oboselii), înregistrată la nivelul caninilor şi incisivilor: 399,75 N (ciclul 1), 374,45 N (ciclul 2), respectiv 369,36 N (ciclul 3). Se remarcă totodată şi o uşoară asimetrie a forţei de încărcare stânga-dreapta, abaterile medii ale forţei maxime fiind de 7,6 N (ciclul 1), 12,21 N (ciclul 2) şi 17,18 N (ciclul 3). Asimetria poate fi generată de o ocluzie asimetrică şi/sau de acţiunea dezechilibrată a muşchilor ridicători ai mandibulei.



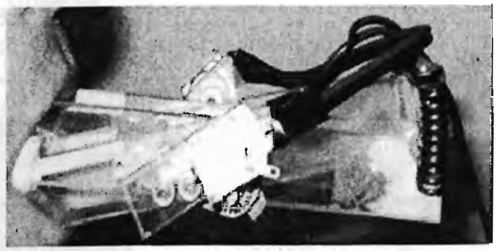


Fig. 4. Măsurarea forţei ocluzale pe un pacient GM 22 ani

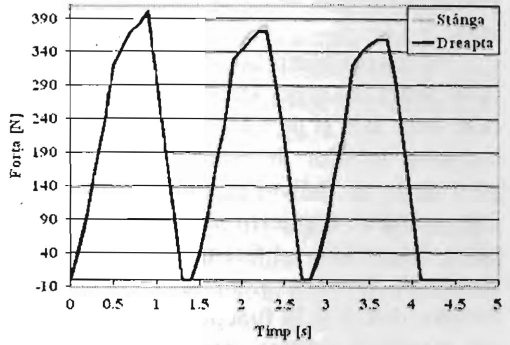


Fig. 5. Măsurarea mediei forţei ocluzale pe trei cicluri de încărcare la lotul de pacienţi dentaţi

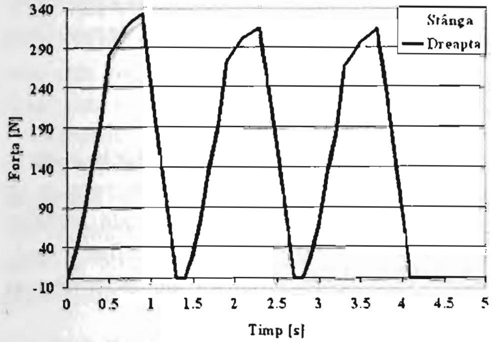


Fig. 6. Măsurarea mediei forţei ocluzale pe trei cicluri de încărcare la lotul pacienţilor edentaţi trataţi

Pe reprezentarea grafică a forţei în timp real - F(t), pentru lotul de pacienţi edentaţi trataţi (fig. 6), se observă aceeaşi monotonie a graficului: scăderea progresivă a mediei valorilor maxime pe parcursul celor trei cicluri de încărcări înregistrată la nivelul caninilor şi incisivilor laterali: 329,43N (ciclul 1), 324,75N (ciclul 2), respectiv 321,53N (ciclul 3). Dar, spre deosebire de lotul pacienţilor dentaţi, se observă o scădere destul de semnificativă atât a mediei valorilor maxime (329,43N faţă de 399,75 N), cât şi a mediei valorilor minime (310,54 N faţă de 352,18 N), ceea ce înseamnă o reducere cu aproximativ 21% a forţei dezvoltate la nivelul arcadelor protezate faţă de cele neprotezate. În acelaşi timp, în urma măsurătorilor pe lotul edentat tratat, se remarcă, la fel ca şi în lotul de pacienţi dentaţi, o uşoară asimetrie dreapta-stânga, abaterile medii ale forţei maxime fiind de 7,9 N (ciclul 1), 15,3 N (ciclul 2) şi 3,15 N (ciclul 3).

Dacă pentru lotul dentat s-au evidenţiat forţe superioare valoric în hemiarcada

TABELUL I

Valorile medii obţinute prin măsurători pentru cele două loturi de pacienţi

Pacien	Grupa vârstă (ani)	Numă testaţi	Ciclul F.max dreapt (N)	Ciclul 2 F intermedia dreapta (N)	Ciclul F.min dreapt (N)	Ciclul 1 F.max stânga (N)	Ciclul 2 F intermedia stânga (N)	Ciclul 3 F.min stânga (N)
Dentaţi	20-32	35	392,15	362,54	352,1	399,7	374,75	369,36
Edenta trataţi	22-35	27	329,43	324,75	313,6	321,5	309,45	310,54

stângă faţă de cea dreaptă, în lotul pacienţilor edentaţi trataţi, hemiarcada dreaptă a obiectivat o medie a forţelor maxime superioară mediei maximelor din hemiarcada stângă.

DISCUŢII

Există numeroase articole, unele contradictorii, bazate pe diverse experimente in vitro, privind valorile maxime ale forţelor ocluzale, a factorilor care le influenţează, precum şi a modalităţilor de măsurare şi interpretare a datelor.

Aşa spre exemplu, Hwy Lee şi Bok Young (4) au identificat asimetrii semnificative între hemiarcade atât la bărbaţi cât şi la femei pentru zona incisivă, canină şi molară, nu însă şi pentru cea premolară. Maximele forţelor ocluzale la bărbaţi au fost semnificativ mai mari decât la femei. Valorile raportate sunt: 25,5 kgf (bărbaţi); 23,3 kgf (femei) pentru incisivi, 31,2 kgf (bărbaţi); 29 kgf (femei) pentru canini, 39,5 kgf (bărbaţi); 39,4 kgf (femei) pentru premolari, respectiv 58,3 kgf (bărbaţi); 46,2 kgf (femei) pentru molari.

În procesul masticaţiei, Southland (5) raportează valori uzuale ale forţelor de 300-800N, iar valorile maxime sunt de circa 3900N la molari şi 1500N la incisivi.

Alţi autori (6) afirmă că forţa declanşată în medie de musculatura ridicătoare este de 10-20kgf la nivelul incisivilor şi de 30-50kgf la nivelul lateralilor.

Aceleaşi valori ale forţelor de contact dintre dinţi sunt luate în considerare şi de Georgescu, ajungând până la un maxim suportabil (pragul dureros) de aproximativ 1600 N (7).

Informaţii complexe în privinţa forţelor ce acţionează asupra arcadelor dento-alveolare sunt date şi de Craig (8). El afirmă că mărimea forţelor de ocluzie diferă foarte mult de la un individ la altul, pentru acest fapt existând explicaţii mai mult sau mai puţin ştiinţifice: diferenţele de rasă, de climă, de formă a craniului etc. Valoarea forţelor diferă şi în funcţie de diferite zone ale arcadelor dentare, ceea ce face ca, în condiţiile tratamentului prin repere protetice fixe, acestea să fie supuse la solicitări de mărimi variabile, în zone diferite. Dinţii frontali dispun de un avantaj mecanic în comparaţie cu dinţii posteriori – având în vedere că sunt la distanţa cea mai mare de punctul de sprijin, raportul de pârghie fiind mai favorabil când se contractă muşchii ridicători ai mandibulei (muşchii masticaţiei) (8). Însă, datorită înclinării axului dinţilor frontali, avantajul mecanic la solicitări mari este relativ.

Comparând rezultatele obţinute în urma măsurătorilor realizate prin intermediul dispozitivului descris mai sus, este evident faptul că valorile măsurate se înscriu în limitele normale, raportate de alte studii de specialitate.

Dispozitivul descris anterior îşi găseşte utilitatea şi în cazul edentaţilor total, în etapele premergătoare protezării prin „reeducarea" tiparelor de mişcare ale mandibulei, distruse în urma pierderii tamponului ocluzal reprezentat de arcadele dentare; în acest mod, se corectează distalizarea exagerată a mentonului prin repoziţionarea corectă a condililor în cavităţile glenoide.

Pe de altă parte, forţele musculare, drastic diminuate la edentatul total pot fi îmbunătăţite cu ajutorul acestui dispozitiv înlocuind arcurile (a căror constantă de elasticitate este prea mare pentru situaţia dată) cu altele cu constante mai mici, dar care să crească progresiv. Pe măsura creşterii constantei de elasticitate, se urmăreşte cu ajutorul plăcii de achiziţie, forţa dezvoltată de musculatura manducătoare până când se ajunge la o valoare satisfăcătoare, care să permită protezarea.

CONCLUZII

Dispozitivul descris anterior îşi găseşte utilitatea nu doar pentru măsurarea forţei ocluzale maxime ci şi în depistarea şi cuantificarea eventualelor asimetrii între hemiarcade, având avantajul că utilizându-l, pot fi culese valori ale forţelor simultan, din mai multe zone arcadice, demonstrat fiind faptul că datorită oboselii musculare, valorile forţelor măsurate scad chiar după primul ciclu de încărcare.

În cazul pacienţilor edentaţi trataţi prin intermediul diferitelor repere protetice (coroane ceramo-metalice, punţi ceramo-metalice, punţi metalo-acrilice) valorile măsurate ale forţelor ocluzale sunt inferioare comparativ cu pacienţii fără edentaţii; în cadrul lotului test nu se sesizează diferenţe semnificative ale valorilor maxime ale forţelor, ceea ce înseamnă că tipul protezei este mai puţin important decât starea dentiţiei sau eventualele aspecte psihologice.

Valorile forţelor obţinute se încadrează în limitele normale, descrise de alte studii, efectuate cu diverse dispozitive de măsurare convenţionale, demonstrând astfel corectitudinea concepţiei dispozitivului dar şi a măsurătorilor realizate prin intermediul lui.

BIBILIOGRAFIE

1. Botez P, Munteanu F. Evaluarea experimentală a dinamicii şoldului. *Rev Med Chir* 2005 ; 109 (4) : 910-915.
2. Moulding MB, Holland GA, Sulik WD. Photoelastic stress analysis of supporting alveolar bone as modified by nonrigid connectors. *J Prosthet Dent* 1998 ; 59 (3) : 263-274.
3. Karasz I, Korondi L, Szabo G. Photoelastic stress analysis on mandibular osteosynthesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986 ; 15 (3) : 259-262.
4. Hwy Lee J, Bok Young S. A Study of maximum occlusal force of Korean adults with normal occlusion according to cephalometric measurements. *Ajou Medical Journal* 1997 ; 2 (1) : 67-77.
5. Southland TE, Southard A, Stiles RN. Factors influencing the anterior component of occlusal force *J Biomech* 1990 ; 23 (12) : 1199 1207.
6. Burlui V, Morăraşu C. *Gnatologie*. Iaşi : Ed. Apollonia, 2000, 221-227.
7. Georgescu Th. O nouă ipoteză - echilibrarea şi disiparea autoreglată a forţelor ocluzale. *Rev Rom Stom* 2005 ; 3 : 89-97.
8. Craig RG. *Materiale dentare restaurative*. Bucureşti : Ed. All Educational, 2001 : 74-76.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 1

IN MEMORIAM

PROF. DR. DOC. GIOCONDA DOBRESCU (8 septembrie 1926 - 17 mai 2009)

Profesor doctor docent Gioconda Dobrescu a încetat din viaţă duminica, 17 mai 2009.

Născută la 8 septembrie 1926 la Telejna, judeţul Vaslui, a urmat cursurile Liceului de fete Vaslui şi apoi ale Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi, absolvind Facultatea de Medicină în 1951. Principalele repere ale activităţii profesionale au fost: 1952-1954 medic prosector Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi; 1954-1959 asistent universitar Anatomie Patologică, Institutul de Medicină şi Farmacie Iaşi, 1959 medic primar anatomo-patolog; 1959-1978 şef al Laboratorului de Anatomie Patologică al Spitalului de Neuropsihiatrie "Socola" şi, respectiv, al Spitalului "Sf. Spiridon"; doctor în ştiinţe medicale 1971; doctor docent în ştiinţe medicale 1974; 1978-1993 profesor, Disciplina de Histologie, Institutul/Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi, cu calitatea de conducător de doctorat din 1990. În 1993 a devenit profesor consultant la Disciplina de Histologie, continuându-şi activitatea cu aceeaşi perseverenţă, îndrumând doctoranzi, discutând cu colaboratorii şi oferind, cu generozitate absolută, experienţa sa, tuturor celor din jur. Tot în 1993 a fost primită ca membru titular în Academia de Ştiinţe Medicale - fiind, pentru filiala Iaşi, preşedinte interimar între 1998 - 2005 şi preşedinte din 2005. A fost secretar / membru în colegiul de redacţie al Revue Roumaine de Cytologie et d'Embryologie / Romanian Journal of Morphology and Embryology" (1964-1974, 1974-2009), membru în consiliul ştiinţific al Jurnalului de Neuroştiinţe"/"Journal of Neuroscience" (2005-2009), expert evaluator al Consiliului Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior. În urma unei specializări în Anglia, în anul 1971, a orientat activitatea de cercetare a colectivelor pe care le-a condus spre direcţiile moderne ale microscopiei electronice şi imunomorfologiei. Prin coordonarea Serviciilor de Anatomie Patologică şi a Disciplinei de Histologie a stimulat organizarea unor nuclee de cercetare în morfologie microscopică. A publicat, în reviste naţionale şi de circulaţie internaţională, peste 270 de lucrări ştiinţifice axate pe următoarele domenii principale: cercetări fundamentale de ordin experimental, lucrări anatomo-clinice, lucrări din domeniul oncologiei, al patologiei endocrine şi cutanate, al patologiei pediatrice, lucrări de metodologie ştiinţifică. A semnalat, împreună prof. dr. G. Popa, pentru prima dată în România, existenţa limfadenopatiei angioimunoblastice şi a imunoblastosarcomului, ca entităţi patologice distincte. Activitatea d-nei prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu este inclusă în European R&D Database (Cambridge), Dictionary of International Biography (International Biographical Center, Cambridge) şi Who's Who. A publicat: *Tumori benigne şi maligne* (Editura Junimea Iaşi, 1983, sub redacţia dr. Tărăbuţă Georgeta), *Actualităţi în hematologie* (Editura Junimea Iaşi, 1980), *Transmiterea sinaptică, repere structurale şi funcţionale* (Editura Academiei, 1999, în colaborare cu Acad. I. Hăulică, Premiul "Daniel Danielopolou" al Academiei Române 2001), *Limfoame maligne non-hodgkiniene gastrointestinale. Entităţi anatomo-clinice şi morfologice* (Editura Muntenia & Leda, Constanţa, 2001), *Actualităţi în colagenoze* (Editura Acvila-93, Oradea, 2002), *Ameloblastoamele maxilarelor* (Editura Junimea, Iaşi, 2005). A fost membru în numeroase societăţi ştiinţifice: Societatea de Medici şi Naturalişti Iaşi (preşedinte secţie Morfologie 1990-1994, vicepreşedinte 1992-1994), Uniunea Ştiinţelor Medicale din România, Societatea de Oncologie, Societatea Română de Morfologie, Societatea Naţională de Biologie Celulară, Societatea de Imunologie, Asociaţia Oamenilor de Ştiinţă, Societatea Regală de Microscopie din Anglia, Uniunea Medicală Balcanică, Societatea Europeană de Patologie. În 2004, primeşte decoraţia "Ordinul Meritul Sanitar, în grad de Mare Ofiţer" conferită de Preşedintele României.

Exemplu de profesionalism şi competenţă, a format generaţii de studenţi şi anatomopatologi - pentru care a fost model şi în memoria cărora va trăi pentru totdeauna.

Am scris acest rânduri în calitate de discipol al Maestrei mele, reprimându-mi durerea şi emoţia, cu gândul ca datele de mai sus să rămână mărturie a prodigioasei activităţi a *Doamnei Profesor Doctor Docent Gioconda Dobrescu.*

Prof. Dr. Irina-Draga Căruntu

GIOCONDA DOBRESCU a fost o ființă unică, o capodoperă biologică.

GIOCONDA DOBRESCU a fost Doamna Doctor, Doamna Profesor, Prietena, Maestrul, Savantul - toate într-un cuvânt.

În memoria ei s-ar potrivi poate meditația tăcerii, sau o odă a bucuriei, în fondul melodic distingându-se ecourile unor tragice dureri.

Personalitate unică - trebuie să fim conștienți de asta, să fim conștienți că, trecând prin sufletele noastre, colegi, prieteni, studenți, am avut un prilej de a ne înnobila și noi.

Doamna profesor Dobrescu era într-adevăr de o energie care părea că ne contaminează. Inteligența ei nuanțată, erudiția ei, ritmul harnic de lucru au luminat dincolo de personalitatea sa. Studenții o ascultau, captivați de cursurile exemplare, zeci de generații medicale au venerat-o, Academiile o invitau să conferențieze aici și dincolo de hotare. Strălucea oriunde și strălucea fără emfază, se remarca firesc, cu modestie, cu bun simț, cu un rar și permanent simț al umorului, cu echilibrul înțelept care îi era caracteristic. A fost un as în specialitatea de anatomie patologică (morfopatologie), disciplină dificilă, de mare finețe, implicând o experiență specială - și disciplină deseori ingrată. Nu se poate uita siguranța profesională a Giocondei. A fost un necontestat șef de școală, în cadrul catedrei pe care a onorat-o decenii întregi la Facultatea de Medicină, dar a înființat și Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Socola, organizând (reorganizând) una dintre cele mai prețioase colecții de specialitate din țară. Un bătrân și experimentat laborant al acestui serviciu de la Socola glumea: "*Cu doamna doctor Dobrescu, când pleacă de la lucru, trebuie să fiu atent, că poate învia câte un subiect și să-l redea vieții civile*".

Profesiunea îi era nu "a doua natură", nu doar un viciu venerabil, **era de neconceput morfopatologia fără doamna profesor Dobrescu.** Așa a rămas până în ultima clipă.

Ilustra noastră prietenă Gioconda avea, în aceeași măsură, și harul sociabilității. Crunt lovită (de nenorociri care nu pot fi uitate!), s-a refugiat, sufletește, în cadrul colectivului de lucru și printre prieteni.

Dar avea și un simț oarecum mai *special*, aș spune *simțul metafizic*. După una dintre teribilele nenorociri care i-au încercat existența am găsit-o în laboratorul său de la Socola. Citindu-mi în ochi o nedumerire (o întrebare nespusă), mi-a răspuns : "*Eu mă simt bine cu morții, cineva trebuie să iubească și această parte a omenirii*". Acum, astăzi, morții ei dragi o așteaptă, să se așeze lângă ei.....

Vor trece ani – mulți poate – până când în medicina Iașului va apare o personalitate de strălucirea doamnei profesor Dobrescu.

Adio, draga noastră.

Nu cer nici o iertare pentru tine. Destinul, oricât de opac și de neînțeles este, el trebuie să ceară iertare de la tine.

Prof. Dr. Constantin Romanescu

IN MEMORIAM

PROF. DR. CONSTANTIN EREMIA COTRUTZ
(1 mai 1935 - 15 mai 2009)

Într-o frumoasă zi a lui florar 2009 a plecat dintre noi, cu discreția și demnitatea care i-au caracterizat întreaga existență, cel ce a fost prof. Dr. Constantin Eremia Cotrutz, distins dascăl și cercetător științific, unul din reprezentanții de seamă ai lumii medicale ieșene și naționale.

Suflet blând și frumos de moldovean, Profesorul Constantin Eremia Cotrutz s-a născut în cetatea de scaun a Sucevei, la 1 mai 1935. Studiile liceale le face la cunoscutul Colegiu „C. Negruzzi" din Iași, școală care a dăruit României mari personalități în diferite domenii. Între 1953 și 1959 urmează cursurile Facultății de Medicină Generală din Iași, având ca profesori mari corifei ai medicinei naționale. După absolvirea facultății își începe activitatea profesională ca medic director al Spitalului Băcești, raion Negrești, apoi medic șef al secției sanitare a aceluiași raion.

Atras de universitatea unde și-a terminat studiile, în 1963 devine asistent universitar la catedra de Anatomie și Embriologie a Facultății de Medicină Generală din cadrul Institutului de Medicină și Farmacie din Iași. În această primă etapă a carierei universitare, printr-o muncă asiduă obține, în 1972, titlul de doctor în științe medicale cu teza „Contribuții la studiul morfologic și histochimic în dezvoltarea rinichiului uman".

Nu neglijează cealaltă latură a formării profesionale și în 1968 obține titlul de medic specialist chirurg. În 1975 devine șef de lucrări la catedra de Anatomie. Înființează în 1972 Laboratorul Central de Microscopie Electronică din I.M.F. Iași, realizare cu totul remarcabilă pentru acele vremuri, care prefigurează apariția unei noi discipline în cadrul I.M.F. Iași, cea de Biologie celulară și moleculară, al cărei fondator este în 1979. Parcurge toate treptele carierei universitare, ajungând în 1992 profesor la disciplina de Biologie celulară și moleculară, disciplină pe care o conduce de la înființarea acesteia (1979) și până când devine profesor consultant (2005).

Din 1997 este conducător de doctorat.

Activitatea științifică a cuprins domenii de cercetare fundamentală și aplicativă, învățământ și inovare. Încă din perioada studiilor universitare își manifestă aceste valențe, obținând în 1958 certificatul de inovator pentru realizarea unui „Aparat de anestezie în circuit închis pentru animale". A avut numeroase contracte de cercetare cu I. „Antibiotice" Iași și Centrala Industriei Medicamentelor și Cosmeticelor București. Încheie un contract de cercetare cu Academia Română privind secvențioanarea ADN-ului, prima cercetare științifică de acest gen din țară, având deasemenea mai multe contracte CEEX pe domenii prioritare.

Are schimburi de experiență cu laboratoare de profil renumite din țară și strănătate. A participat la numeroase şi prestigioase manifestări ştiinţifice naţionale şi internaţionale (Belgrad, Bologna, Madrid, Praga, Istanbul, Sofia, Limassol). A fost Preşedintele Comitetului Naţional de organizare a primului şi celui de-al doilea Congres Internaţional de Biologie Celulară şi Moleculară, manifestări ştiinţifice de mare anvergură şi prestigiu, desfăşurate la Iaşi în 2000 şi 2006, sub înaltul patronaj al Academiei Române. Recunoaşterea activităţii desfăşurate a venit şi prin afilierea ca membru la academii şi societăţi ştiinţifice naţionale şi internaţionale: membru titular al Academiei Oamenilor de Ştiinţă din 1999, Vicepreşedinte al Societăţii Naţionale de Biologie Celulară, membru al Uniunii Medicale Balcanice, al Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, al Societăţii Române de Morfologie şi membru în consiliul director al Societăţii Române de Biomateriale.

Rezultatele activităţii s-au concretizat şi prin realizarea în calitate de autor şi coautor a 30 de manuale, a unei monografii şi a 450 de lucrări ştiinţifice.

Ca semn de apreciere şi recunoaştere a meritelor profesionale, ştiinţifice şi umane a primit numeroase premii şi distincţii din partea mai multor universităţi şi societăţi ştiinţifice din ţară şi străinătate (UMF Iaşi, UMF Cluj-Napoca, UMF Craiova, Universitatea „Ovidius" Constanţa, Societatea Română de Morfologie, Asociaţia Naţională de Ortodonţie, Societatea Balcanică de Stomatologie, Limassol, Cipru).

Personalitatea complexă a profesorului Constantin Eremia Cotrutz s-a manifestat şi în viaţa cetăţii, fiind ales în legislatura 1996-2000 Deputat în Parlamentul României, membru în Comisia de Învăţământ a Camerei Deputaţilor. În acestă calitate, fiind şi Prorector Preclinic şi Administrativ al UMF "Gr.T. Popa" Iaşi, realizează lucruri cu totul deosebite pentru universitate, pentru care ar trebui să-i mulţumim şi să-l omagiem. Printr-un lobby susţinut obţine fonduri importante care au permis finalizarea consolidărilor la clădirea sediului administrativ, modernizarea bibliotecii universităţii, consolidarea şi modernizarea corpului A al UMF "Gr.T. Popa", realizarea unui restaurant modern pentru studenţi şi cadre didactice.

A iubit şi a slujit cu devotament universitatea care l-a format şi căreia i-a dăruit ultimii 46 de ani din viaţa sa.

Dar, în afara realizărilor cu totul deosebite pe latura profesională, didactică, ştiinţifică, administrativă şi politică ale profesorului Constantin Eremia Cotrutz, va rămâne cu siguranţă în amintirea şi sufletul celor care l-au cunoscut latura sa umană. Deşi restrâns ca număr, colectivul de la disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară, pe care l-a condus timp de 26 de ani, este unul din cele mai unite şi frumoase exemple de colectivitate umană. Înainte de a fi şef, Profesorul Cotrutz era mai întâi prieten şi sfătuitor. Partea sa de blândeţe şi bunătate, caracteristice omului de calitate, care a ştiut întotdeauna să dăruiască, se manifesta de la lucrurile cele mai mici până la cele mari, de la o simplă discuţie în faţa unei ceşti de cafea până la concretizarea proiectelor majore de la nivelul universităţii.

Profesorul Constantin Eremia Cotrutz a fost un tată şi un soţ cu totul deosebit, mereu alături de cei dragi, cărora le-a oferit din prea plinul sufletului său dragoste, prietenie, încredere şi stabilitate. Sunt convins că, de acolo sus, acesta va veghea şi în continuare şi îi va ocroti pe cei pe care i-a iubit. Chiar în momentele în care se părea că se întrezărea posibilitatea ca profesorul să-şi rezolve problemele de sănătate, a venit sfârşitul dureros pentru familie şi pentru cei care l-au cunoscut şi apreciat.

Se spune că, dacă treci cu bine peste ziua în care te-ai născut, bunul Dumnezeu îţi mai îngăduie măcar un an de viaţă. Nu a fost să fie aşa, sufletul frumos al Profesorului Cotrutz a fost chemat să înnobileze, aşa cum a făcut şi în această viaţă pământească şi trecătoare, bolţile cerului.

Fie ca acolo, unde a ajuns, să primească iertare şi odihnă, iar noi, cei rămaşi vremelnic aici, să-l pomenim cu drag şi dor şi să-i păstrăm o amintire frumoasă şi luminoasă.

Conf. dr. Dumitru Păduraru

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conţine:	**Recomandări speciale**
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului şi metodelor utilizate (concis şi clar)	În rezumat **NU** vor fi incluse: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 200 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

Instrucţiuni pentru autori

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile şi tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii scanate la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text* (deci *nu în ordine alfabetică*). Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul : *www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html*

TRIMITEREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poştă pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe dischetă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word).

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuţia materială a autorilor la cheltuielile de editare şi tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiţii :

1. Membrii cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanţa fiind prezentată odată cu depunerea articolului.

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi